

# Infrarotspektroskopie von Naturstoffen

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften  
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig  
zur Erlangung des Grades  
eines Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)  
genehmigte  
D i s s e r t a t i o n

Von Christian Schlawis  
aus Braunschweig

1. Referent: Prof. Dr. Stefan Schulz

2. Referent: apl. Prof. Dr. Jörg Grunenberg

eingereicht am: 27.05.2020

mündliche Prüfung (Disputation) am: 30.07.2020

Druckjahr 2020

## **Vorveröffentlichungen der Dissertation**

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

### **Publikationen**

C. Schlawis, S. Schulz, *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *in press*, doi: 10.1039/D0NP00013B.

C. Schlawis, T. Harig, S. Ehlers, D. G. Guillen-Matus, K. E. Creamer, P. R. Jensen, S. Schulz, *ChemBioChem* **2020**, 21, 1629-1632.

C. Schlawis, S. Kern, Y. Kudo, J. Grunenberg, B. S. Moore, S. Schulz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 14921-14925; *Angew. Chem.* **2018**, 130, 15137-15141.

T. Harig, C. Schlawis, L. Ziesche, M. Pohlner, B. Engelen, S. Schulz, *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 3289-3295.

### **Tagungsbeiträge**

C. Schlawis: *Highly Sensitive Solid Phase GC/IR Methods in Natural Product Identification*, (Vortrag) Gordon Research Seminar: Marine Natural Products, Ventura CA, USA (**2018**).

### **Posterbeiträge**

C. Schlawis, T. Harig, S. Ehlers, D. G. Guillen-Matus, P. Jensen, S. Schulz: *Salinilactones D-H: Extending the Family of Salinilactones*, (Poster) Marine Microbiota, Oldenburg, Deutschland (**2019**).

C. Schlawis, S. Schulz: *Highly Sensitive Solid Phase GC/IR-Methods in Natural Product Identification*, (Poster) Gordon Research Seminar & Conference: Marine Natural Products, Ventura CA, USA (**2018**).

C. Schlawis, S. Schulz: *Combining GC/MS, GC/IR, Calculation of IR-Spectra, and Synthesis for the Identification of a New Natural Bicyclic Lactone Occurring in the ng Range*, (Poster) ESOC 2017, Köln, Deutschland (**2017**).

# Danksagung

Herrn Prof. Dr. Stefan Schulz danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die Betreuung meiner Arbeit und die Möglichkeit eigene Ideen zu verwirklichen.

Herrn Prof. Dr. Jörg Grunenberg danke ich für die fachliche Unterstützung im Bereich der theoretischen Chemie und die Übernahme des Korreferats.

Ich danke außerdem Prof. Bradley S. Moore und Prof. Paul Jensen, sowie ihren Mitarbeitern Dulce G. Guillen-Matus, Kaitlin E. Creamer und Yuta Kudo für die fruchtbare Zusammenarbeit.

Desweiteren möchte ich den Mitarbeitern der NMR- und Massenspektrometrie-Abteilung für ihre Unterstützung danken.

Für angeregte Diskussionen und kollegiale Zusammenarbeit danke ich meinen aktuellen und früheren Kolleginnen und Kollegen Jan Bello, Peter Biwer, Hilke Bruns, Jana Caspers, Serdar Dilek, Stephanie Ehlers, Tim Gauger, Moritz Gerbaulet, Christopher Grimm, Tim Harig, Jonas Holste, Diana Koteska, Angelique Ladwig, Michael Maczka, Kristina Melnik, Pardha S. Peram, Vincent Perl, René Röpke, Daiane Szczerbowski, Ozan Solak, Patrick Stamm, Nargis K. Taniwal und Lisa Ziesche.

Besonders danken möchte ich meiner Familie und meiner Freundin Marlene, die mich in jeder meiner Entscheidungen bestärkt und stets unterstützt haben.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Strukturaufklärung flüchtiger Naturstoffe . . . . .	1
1.2	Die GC/IR-Gerätekopplung . . . . .	3
1.3	Die Dichtefunktionaltheorie . . . . .	8
1.4	Simulation von IR-Spektren . . . . .	10
<b>2</b>	<b>Zielsetzung und Strategie</b>	<b>13</b>
2.1	Naturstoffidentifikation mit GC/MS und GC/DD-FTIR . . . . .	13
2.2	Erweiterung der Methodik um DFT-Simulationen . . . . .	13
2.3	Geplante Anwendungsgebiete . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>17</b>
3.1	Studien zur Unterscheidbarkeit von Sesquiterpenen und Derivaten . . .	17
3.1.1	Terpene und ihre Analyse . . . . .	17
3.1.2	Unterscheidung von unfunktionalisierten Terpenen . . . . .	18
3.1.3	Unterscheidung von Terpenalkoholen . . . . .	23
3.2	Identifizierung von Reaktionsprodukten der allylischen Oxidation von Al-	
	kenen . . . . .	31
3.2.1	Elektrochemische allylische Oxidation von Alkenen . . . . .	31
3.2.2	Methodenentwicklung an Modellsystemen . . . . .	32
3.2.3	Überlegungen zur Vorhersage der Regioselektivität der elektro-	
	chemischen allylischen Oxidation . . . . .	35
3.2.4	Anwendung der Methode auf unbekannte Oxidationsprodukte .	38
3.3	Bicyclische Lactone aus <i>Salinispora</i> -Bakterien . . . . .	41
3.3.1	Die Gattung <i>Salinispora</i> . . . . .	41
3.3.2	Aufklärung der Leitstruktur . . . . .	42

3.3.3	Strukturaufklärung natürlich vorkommender Derivate durch Synthese . . . . .	50
3.3.4	Asymmetrische Synthese von Salinilacton B . . . . .	55
3.3.5	Bestimmung der absoluten Konfiguration der Salinilactone . . . . .	63
3.3.6	Überlegungen zur Biosynthese der Salinilactone . . . . .	65
3.3.7	Verbreitung der Salinilacton-Produktion im Genus <i>Salinispora</i> . . . . .	67
3.3.8	Synthese artifizieller Salinilactone für Biotests . . . . .	69
3.3.9	Quantifizierung der Salinilacton-Produktion in <i>S. arenicola</i> CNS-205 . . . . .	72
3.3.10	Bioaktivität der Salinilactone . . . . .	73
3.4	Ether aus <i>Heliconius</i> Schmetterlingen . . . . .	78
3.4.1	Die Gattung <i>Heliconius</i> . . . . .	78
3.4.2	GC/MS-Analysen von <i>Heliconius</i> -Extrakten . . . . .	79
3.4.3	GC/DD-FTIR-Analysen von <i>Heliconius</i> -Extrakten . . . . .	80
3.4.4	Natürliche Derivate des unbekannten Ethers . . . . .	83
3.4.5	Mikro-Hydrierung des Naturstoffs . . . . .	85
3.4.6	DFT-Simulationen von Kandidaten . . . . .	86
3.4.7	Aufbau von Trien-Kandidaten . . . . .	89
3.5	Stickstoffhaltige Naturstoffe aus <i>Hypogastrura viatica</i> . . . . .	91
3.5.1	Der Springschwanz <i>Hypogastrura viatica</i> . . . . .	91
3.5.2	Die unbekannten Naturstoffe <b>J</b> bis <b>O</b> . . . . .	91
3.5.3	GC/MS- und GC/DD-FTIR-Analysen des Naturstoffs <b>J</b> . . . . .	93
3.5.4	Aufklärung der Struktur des Naturstoffs <b>J</b> . . . . .	94
3.5.5	GC/MS- und GC/DD-FTIR-Analysen des Naturstoffs <b>K</b> . . . . .	96
3.5.6	Oxadiazole als Kandidaten für Naturstoff <b>K</b> . . . . .	97
3.5.7	Identifizierung des Naturstoffs <b>L</b> . . . . .	99
3.5.8	Identifizierung des Naturstoffs <b>M</b> . . . . .	100
3.5.9	Studien zur Identifizierung von Naturstoff <b>N</b> . . . . .	101
3.5.10	Identifizierung des Naturstoffs <b>O</b> . . . . .	103
3.5.11	Überprüfung der Simulierbarkeit der gefundenen Verbindungen . . . . .	105
3.6	Sekundäre Alkohole aus <i>Aristolochia paucinervis</i> . . . . .	108
3.6.1	Die Pfeifenblume <i>Aristolochia paucinervis</i> . . . . .	108

---

3.6.2	Strukturaufklärung des Naturstoffs <b>P</b> . . . . .	108
3.6.3	Bestimmung der absoluten Konfiguration . . . . .	110
3.7	Einsatz von GC/DD-FTIR-Analysen bei der Strukturaufklärung weiterer Naturstoffe . . . . .	114
3.7.1	Sulfonamide aus marinen Sedimentbakterien . . . . .	114
3.7.2	Oxime aus <i>Salinispora</i> -Bakterien . . . . .	115
3.7.3	$\alpha$ -Hydroxyketone aus <i>Minicystis rosea</i> . . . . .	116
3.8	Kritische Einschätzung der Methodik und Ausblick . . . . .	117
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	<b>121</b>
4.1	Strukturaufklärung mit GC/DD-FTIR . . . . .	121
4.2	GC/DD-FTIR und Simulationen . . . . .	121
<b>5</b>	<b>Experimentalteil</b> . . . . .	<b>123</b>
5.1	Vorbemerkungen . . . . .	123
5.1.1	Arbeitsmethoden . . . . .	123
5.1.2	Lösungsmittel . . . . .	123
5.1.3	Edukte und Reagenzien . . . . .	124
5.2	Analysemethoden . . . . .	124
5.2.1	NMR-Spektroskopie . . . . .	124
5.2.2	Massenspektrometrie . . . . .	124
5.2.3	Dünnschicht- und Säulenchromatographie . . . . .	124
5.2.4	IR-Spektroskopie . . . . .	125
5.2.5	Chiroptische Methoden . . . . .	125
5.2.6	Computer-gestützte Berechnungen . . . . .	125
5.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften . . . . .	126
5.3.1	Mikro-Hydrierung . . . . .	126
5.3.2	Mikro-Veresterung von Alkoholen . . . . .	126
5.3.3	Mikro-Silylierung von Alkoholen . . . . .	126
5.3.4	Allgemeine Vorschrift für die Synthese von terminalen Alkinen aus Alkylbromiden . . . . .	127
5.3.5	Allgemeine Vorschrift für die Synthese von 2-Alkinsäuren aus ter- minalen Alkinen . . . . .	127

5.3.6	Allgemeine Vorschrift für die Synthese von Allylalkoholestern aus Carbonsäuren . . . . .	128
5.3.7	Allgemeine Vorschrift für die Palladium-katalysierte Cyclisierung von Alk-2-insäureallylestern . . . . .	128
5.4	Synthesen . . . . .	129
5.4.1	Synthese von 1-Brom-3-methylpentan ( <b>99</b> ) . . . . .	129
5.4.2	Synthese von 5-Methylhept-1-in ( <b>101</b> ) . . . . .	129
5.4.3	Synthese von 6-Methylhept-1-in ( <b>102</b> ) . . . . .	130
5.4.4	Synthese von Hept-2-insäure ( <b>80</b> ) . . . . .	130
5.4.5	Synthese von 6-Methyloct-2-insäure ( <b>106</b> ) . . . . .	131
5.4.6	Synthese von 7-Methyloct-2-insäure ( <b>107</b> ) . . . . .	131
5.4.7	Synthese von 4-Methylpent-2-insäure ( <b>108</b> ) . . . . .	132
5.4.8	Synthese von 5-Methylhex-2-insäure ( <b>109</b> ) . . . . .	132
5.4.9	Synthese von 6-Methylhept-2-insäure ( <b>110</b> ) . . . . .	132
5.4.10	Synthese von Hept-2-insäureallylester ( <b>81</b> ) . . . . .	133
5.4.11	Synthese von 6-Methyloct-2-insäureallylester ( <b>114</b> ) . . . . .	133
5.4.12	Synthese von 7-Methyloct-2-insäureallylester ( <b>115</b> ) . . . . .	134
5.4.13	Synthese von 4-Methylpent-2-insäureallylester ( <b>116</b> ) . . . . .	135
5.4.14	Synthese von 5-Methylhex-2-insäureallylester ( <b>117</b> ) . . . . .	135
5.4.15	Synthese von 6-Methylhept-2-insäureallylester ( <b>118</b> ) . . . . .	136
5.4.16	Synthese von Pent-2-insäureallylester ( <b>119</b> ) . . . . .	136
5.4.17	Synthese von Hex-2-insäureallylester ( <b>120</b> ) . . . . .	137
5.4.18	Synthese von Oct-2-insäureallylester ( <b>121</b> ) . . . . .	137
5.4.19	Synthese von 1-(3-Methyl-1-butanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on ( <b>93</b> ) (Salinilacton A) . . . . .	138
5.4.20	Synthese von 1-Pentanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on ( <b>78</b> ) (Salinilacton B) . . . . .	139
5.4.21	Synthese von 1-(4-Methyl-1-pentanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on ( <b>94</b> ) (Salinilacton C) . . . . .	139
5.4.22	Synthese von 1-Propanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on ( <b>90</b> ) (Salinilacton D) . . . . .	140

5.4.23	Synthese von 1-(2-Methylpropanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]	
	hexan-2-on ( <b>91</b> ) (Salinilacton E) . . . . .	141
5.4.24	Synthese von 1-Butanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on ( <b>92</b> ) (Sa-	
	linilacton F) . . . . .	141
5.4.25	Synthese von 1-Hexanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on ( <b>95</b> ) (Sa-	
	linilacton G) . . . . .	142
5.4.26	Synthese von 1-(4-Methylhexanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-	
	an-2-on ( <b>96</b> ) (Salinilacton H) . . . . .	143
5.4.27	Synthese von 1-(5-Methylhexanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-	
	an-2-on ( <b>97</b> ) . . . . .	143
5.4.28	Synthese von 3-Oxoheptansäureallylester ( <b>126</b> ) . . . . .	144
5.4.29	Synthese von 2-Diazo-3-oxoheptansäureallylester ( <b>127</b> ) . . . . .	145
5.4.30	Synthese von (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-1-Pentanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]	
	hexan-2-on ((1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <b>78</b> ) . . . . .	145
5.4.31	Synthese von (1-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxyl)pent-1-en-1-yl)-	
	3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on ( <b>134</b> ) . . . . .	146
5.4.32	Synthese von 2-Chlor-3-oxoheptansäuremethylester ( <b>139</b> ) . . . . .	147
5.4.33	Synthese von (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-Formyl-1-pentanoylcyclopropan-1-	
	carbonsäuremethylester ( <b>140</b> ) . . . . .	148
5.4.34	Synthese von (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-1-Pentanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]	
	hexan-2-on ((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <b>78</b> ) (Salinilacton B) . . . . .	149
5.4.35	Synthese von 3-Oxonon-6-insäureallylester ( <b>155</b> ) . . . . .	149
5.4.36	Synthese von 2-Diazo-3-oxonon-6-insäureallylester ( <b>156</b> ) . . . . .	150
5.4.37	Synthese von 1-(Hept-6-inoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-	
	on ( <b>157</b> ) . . . . .	151
5.4.38	Synthese von Hept-2-insäure-(1,1- $D_2$ )-allylester ( <b>160</b> ) . . . . .	152
5.4.39	Synthese von 1-Pentanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on-	
	4,4- $D_2$ ( <b>161</b> ) . . . . .	153
5.4.40	Synthese von <i>N</i> -Boc-Pyrrol ( <b>199</b> ) . . . . .	154
5.4.41	Synthese von <i>N</i> -Boc-Pyrrol-2-boronsäure ( <b>200</b> ) . . . . .	154
5.4.42	Synthese von <i>N</i> -Boc-4-bromimidazol ( <b>202</b> ) . . . . .	155
5.4.43	Synthese von <i>N</i> -Boc-4-( <i>N</i> -Boc-Pyrrol-2-yl)-imidazol ( <b>203</b> ) . . . . .	156

5.4.44	Synthese von Ethyl- <i>N</i> -cyanoacetimidat ( <b>210</b> ) . . . . .	156
5.4.45	Synthese von Methyl- <i>N</i> -cyanoacetimidat ( <b>214</b> ) . . . . .	157
5.4.46	Synthese von 5-Amino-3-methyl-1,2,4-oxadiazol ( <b>211</b> ) . . . . .	158
5.4.47	Synthese von 3-Amino-5-methyl-1,2,4-oxadiazol ( <b>212</b> ) . . . . .	158
5.4.48	Synthese von 5-( <i>N,N</i> -Dimethylacetamidin- <i>N'</i> -yl)-3-methyl- 1,2,4-oxadiazol ( <b>215</b> ) . . . . .	159
5.4.49	Synthese von 3-( <i>N,N</i> -Dimethylacetamidin- <i>N'</i> -yl)-5-methyl- 1,2,4-oxadiazol ( <b>216</b> ) . . . . .	159
5.4.50	Synthese von <i>N'</i> -(Dimethylcarbamoyl)- <i>N,N</i> -dimethylform- imidamid ( <b>219</b> ) . . . . .	160
5.4.51	Synthese von 2-Chlor-4-(dimethylamino)-1,3,5-triazin ( <b>221</b> ) . . .	160
5.4.52	Synthese von 4-(Dimethylamino)-2-methoxy-1,3,5-triazin ( <b>222</b> ) .	161
5.4.53	Synthese von 2-(Dimethylamino)-2-oxoessigsäuremethyl- ester ( <b>224</b> ) . . . . .	161
5.4.54	Synthese von 3-Methylpent-3-en-2-ol ( <b>227</b> ) . . . . .	162
5.4.55	Synthese von ( <i>R</i> )- und ( <i>S</i> )-3-Methylpent-3-en-2-ol ( <i>R</i> )-( <b>227</b> ) und ( <i>S</i> )-( <b>227</b> ) . . . . .	163
5.4.56	Synthese von 4-Methylpentan-2-ol ( <b>229</b> ) . . . . .	163
5.4.57	Synthese von ( <i>R</i> )- und ( <i>S</i> )-4-Methylpentan-2-ol ( <i>R</i> )-( <b>229</b> ) und ( <i>S</i> )- ( <b>229</b> ) . . . . .	164
<b>6</b>	<b>Literatur</b>	<b>165</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>179</b>
7.0.1	Ergänzende Informationen zu Abschnitt 3.3.2 . . . . .	179
7.0.2	Ergänzende Informationen zu Abschnitt 3.3.3 . . . . .	180
7.0.3	Ergänzende Informationen zu Abschnitt 3.3.5 . . . . .	182
7.0.4	Ergänzende Informationen zu Abschnitt 3.6.3 . . . . .	182

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausgeschriebene Form
BGC	Biosynthetischer Gencluster
CLSA	<i>Closed-Loop Stripping Analysis</i>
DBE	<i>Double Bond Equivalent</i> , Doppelbindungsäquivalente
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DD	<i>Direct Deposition</i>
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMAPP	Dimethylallyldiphosphat
DMSO	Dimethylsulfoxid
ECD	<i>Electronic Circular Dichroism</i>
EI	Elektronenstoß-Ionisation
GBL	$\gamma$ -Butyrolacton
GC	Gaschromatograph/ie
GC/DD-FTIR	Gaschromatographie mit <i>Direct-Deposition</i> Fourier-Transform Infrarotspektroskopie-Kopplung
GC/FID	Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektor-Kopplung
GC/IR	Gaschromatographie mit Infrarotspektroskopie-Kopplung
GC/MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
GGA	<i>General Gradient Approximation</i>
HF	Hartree-Fock
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HR-MS	<i>High-Resolution Mass Spectrometry</i> , Hochauflösende Massenspektrometrie
HQI	<i>Hit Quality Index</i>
IEFPCM	<i>Integral Equation Formalism Variant Polarizable Continuum Model</i>
IPP	Isopentenylidiphosphat
IR	Infrarotspektroskopie
kat.	Katalytisch
LSDA	<i>Local Spin Density Approximation</i>
MI	Matrix Isolation
MS	Massenspektrometrie

---

Abkürzung	Ausgeschriebene Form
MSTFA	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)trifluoracetamid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
<i>p</i> -ABSA	4-Acetamidobenzolsulfonylazid
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
PCT	Polychlorierte Terphenyle
PIDA	Diacetoxiyodbenzol
RT	Raumtemperatur
SPME	<i>Solid Phase Micro Extraction</i>
TCDD	Tetrachlorierte <i>p</i> -Dibenzodioxine
TDU	Thermo Desorption Unit
TIC	Totalionenstrom-Chromatogramm
VCD	<i>Vibrational Circular Dichroism</i>
VOC	<i>Volatile Organic Compound</i> , flüchtige organische Verbindung
VSE	<i>Vibrational Stark Effect</i>

---



# 1 Einleitung

## 1.1 Strukturaufklärung flüchtiger Naturstoffe

Biogene, flüchtige organische Verbindungen (*Volatile Organic Compounds*, VOCs) spielen eine wichtige Rolle in der Intra- und Interspezies-Kommunikation vieler Organismen, darunter etwa Bakterien,<sup>[1,2]</sup> Pilze,<sup>[3,4]</sup> Pflanzen<sup>[5,6]</sup> und Insekten.<sup>[7,8]</sup> Dank ihrer Flüchtigkeit verbreiten sich diese, oft als chemischen Signale wirkenden Verbindungen, schnell und großflächig.<sup>[9]</sup> Die Strukturaufklärung von VOCs stellt besondere Herausforderungen an die Wissenschaft, denn sie finden sich meist in komplexen Mischungen flüchtiger Stoffe und liegen in sehr geringen Konzentrationen vor. Schon diese geringen Mengen zeigen oftmals physiologische Wirkungen. Standardmethoden der Naturstoffaufklärung, wie etwa NMR-Spektroskopie, können deshalb nicht verwendet werden. Die klassische Extraktion mit Lösungsmitteln kann zwar angewandt werden, erfordert jedoch Konzentrierungsschritte und birgt das Risiko, hochflüchtige Verbindungen zu verlieren. Deshalb wird häufiger auf Headspace-Methoden zurückgegriffen, die ausschließlich flüchtige Stoffe extrahieren.<sup>[10]</sup> Bei statischen Headspace-Methoden wie der *solid phase micro-extraction* (SPME) wird eine wiederverwendbare Polymerfaser in der unbewegten Gasphase über dem Forschungsobjekt platziert, die VOCs adsorbieren kann.<sup>[11,12]</sup> Die beladene Faser wird dann im Inlet eines Gaschromatographen thermodesorbiert und regeneriert. Diese Methode ist für viele Verbindungen geeignet, nicht jedoch für sehr flüchtige Stoffe, da in diesem Fall die Adsorptionseigenschaften ungünstig sind.

Dynamische Headspace-Methoden basieren darauf, dass die zu untersuchende Gasphase aktiv über ein Sorbens geleitet wird. Eine beliebte Methode ist die *closed loop stripping analysis* (CLSA), in welcher der Luftstrom in einem geschlossenen System über das Sorbens (üblicherweise Aktivkohle) zirkuliert, um eine bestmögliche Adsorb-

tion zu gewährleisten und Verunreinigungen von außen zu vermeiden.<sup>[10,13]</sup> Die adsorbierten Stoffe können leicht durch kleine Mengen organische Lösungsmittel extrahiert werden und führen zu Proben mit wenigen µl Volumen, die mehrere Injektionen erlauben, was die Nutzung verschiedener Kopplungsmethoden und stationärer Phasen ermöglicht. Dynamische Headspace-Methoden sind auch mit offenem System umsetzbar.<sup>[14]</sup> Die beladenen Probenröhrchen können entweder mit organischen Lösungsmitteln extrahiert oder mittels einer auf dem Gaschromatographen installierten *Thermo-Desorption Unit* (TDU) direkt desorbiert werden, was zu einer hohen Empfindlichkeit führt, aber nur eine einzige Injektion ermöglicht.<sup>[15,16]</sup>

Auch die verfügbaren physikalischen Analysenmethoden werden durch die Beschaffenheit der Proben drastisch eingeschränkt. Niedrige Konzentration und hohe Komplexität der Mischungen verhindern NMR-Analysen und Röntgenkristallstruktur-Analysen. Letztere könnten aufgrund der niedrigen Schmelzpunkte der Analyten in der Regel selbst bei Reinstoffen nicht genutzt werden. Eine potentielle Lösung für dieses Problem bietet die Einlagerung des Analyten in spezielle metallorganische Netzwerke (*Metal Organic Frameworks*, MOFs).<sup>[17]</sup> Diese Methode ist jedoch zur Zeit noch nicht allgemein anwendbar.

Dementsprechend kann sich die Strukturaufklärung von VOCs üblicherweise nur auf GC-basierte Methoden stützen. GC/MS ist aufgrund der hervorragenden chromatographischen Trennung und Sensitivität essentiell für die Identifizierung flüchtiger Stoffe. Die durch diese Methode zugänglichen Elektronenstoßionisations (EI)-Massenspektren enthalten nicht nur mannigfaltige Strukturinformationen, sondern sind auch zwischen verschiedenen Geräten vergleichbar, was Datenbanksuchen möglich macht. Bei ausreichender Konzentration können durch hochauflösende Massenspektrometrie auch die Summenformeln der Naturstoffe bestimmt werden. Es existieren umfangreiche kommerzielle Datenbanken mit EI-Massenspektren wie NIST,<sup>[18]</sup> wodurch bereits eine schnelle Identifizierung der meisten Stoffe gelingt. Sind die zu untersuchenden Substanzen nicht Teil einer solchen Datenbank und können nicht allein mit der verfügbaren Information aus der GC/(HR)MS-Analyse in ihrer Struktur aufgeklärt werden, so kann aus GC/IR-Experimenten zusätzliche Information gewonnen werden.

## 1.2 Die GC/IR-Gerätekopplung

Eine GC/IR-Kopplung ist, wie jede GC-Kopplungstechnik, aus einem Chromatographen und einem Detektor/Spektrometer aufgebaut, in diesem Fall einem Infrarotspektrometer. Den einfachsten Aufbau weisen sicherlich *Light-Pipe* GC/IR-Instrumente auf, auch *Flow-Cell* GC/IR genannt. Bei diesen wird die Messung in Echtzeit in einer transparenten Flusszelle durch die erhitzte Gasphase hindurch vorgenommen.<sup>[19]</sup> Diese Vorgehensweise begrenzt jedoch die Messzeit. Zusammen mit der niedrigen Analytkonzentration in der Gasphase ist die Sensitivität dieser Methode dementsprechend limitiert. Deshalb wurden weitere GC/IR-Interfaces entwickelt, um IR-Spektren von Spurenkomponenten zu erhalten.<sup>[20]</sup>

Eines davon ist das Matrixisolations- (MI) Interface. Hier wird eine bewegliche metallische Oberfläche im Hochvakuum auf extrem niedrige Temperaturen zwischen 10 und 15 K abgekühlt. Die GC-Säule endet nahe über dieser Oberfläche, sodass die getrennten Analyten auf dieser kryogenisch immobilisiert werden. Wenn nun Argon als Trägergas eingesetzt wird, gefriert dieses ebenfalls und schließt die Analytmoleküle in einer Inertgas-Matrix ein. Die Messung erfolgt durch Reflexion des IR-Strahls am Metall.<sup>[21,22]</sup> Die benötigte Kühlung des Geräts macht dessen Handhabung und Wartung aufwendig, allerdings sind auf diese Weise sehr niedrige Nachweisgrenzen realisierbar. Die mit einem MI-Interface aufgenommenen Spektren zeigen sehr scharfe Banden aufgrund der Matrixisolation, die jegliche intermolekularen Wechselwirkungen unterdrückt.<sup>[19,22]</sup>

Der dritte Vertreter von GC/IR-Geräten ist zwischen *Light-Pipe* und MI-IR angesiedelt und kombiniert die Stärken der beiden genannten Methoden. Das *Direct Deposition* (DD)-Interface ist weniger aufwendig zu betreiben als ein MI-Interface, in seiner Sensitivität jedoch mit derjenigen von GC/MS-Systemen vergleichbar und erlaubt die Aufnahme hochaufgelöster Spektren mit Substanzmengen im ng-Bereich. Die voneinander getrennten Substanzen eluieren nach und nach von der GC-Säule, die im GC/DD-FTIR Gerät direkt über einer drehbaren, mit Flüssigstickstoff gekühlten Zinkselenid-Scheibe endet, die sich in einer Vakuumkammer befindet (Abbildung 1.1).<sup>[23,24]</sup> Die Verwendung von Zinkselenid bietet sich an, da diese Substanz chemisch inert ist und im genutzten Wellenlängenbereich keine Absorption zeigt. Als Folge dessen können die Messungen im Interferometer direkt durch die Scheibe hindurch erfolgen.

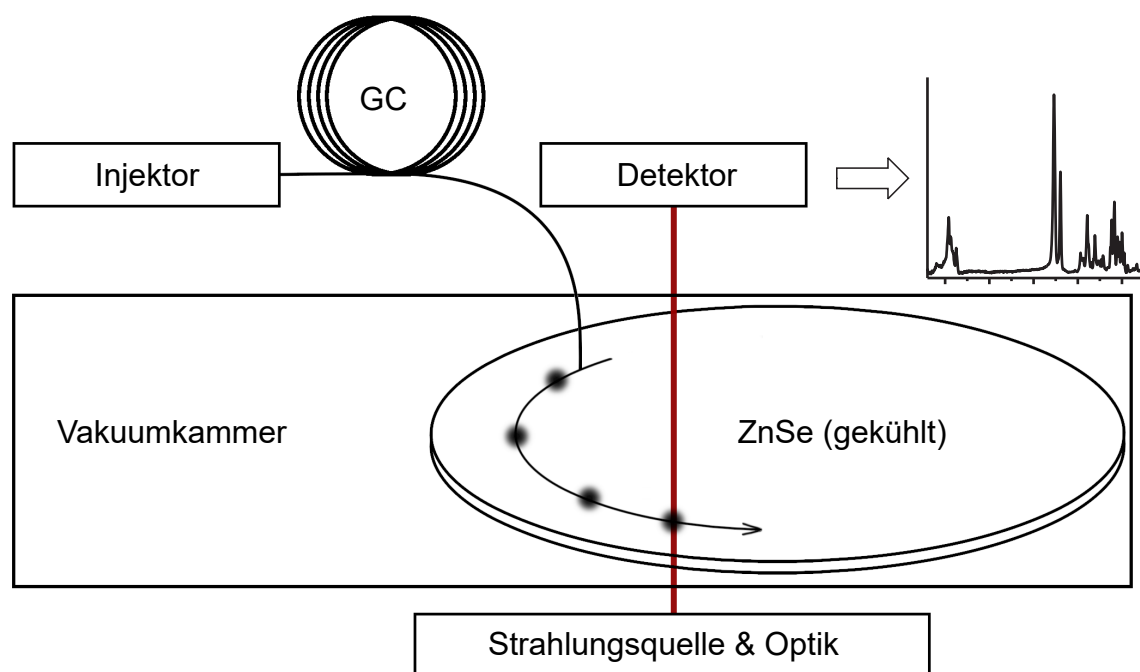


Abbildung 1.1: Vereinfachter schematischer Aufbau eines GC/DD-FTIR.

Die eluierenden Stoffe gehen aufgrund der niedrigen Temperaturen sofort in die feste Phase über und werden somit cryogenisch in Reinform immobilisiert. Durch langsames Drehen der Scheibe wird der gesamte GC-Lauf immobilisiert und steht für zeitlich ausgedehnte Messungen zur Verfügung. Durch die erhöhte Messzeit und die hohe Analytkonzentration in der Festphase kann eine deutliche Verbesserung der Sensitivität des Geräts im Vergleich zu *Light-Pipe*-Konstruktionen erreicht werden. Die erhaltenen Spektren ähneln in Festphase und KBr-Pellets aufgenommenen Spektren.<sup>[25]</sup> Verglichen mit Gasphasenspektren sind die Schwingungsbanden in DD-FTIR-Spektren aufgrund der niedrigeren Temperatur deutlich schärfer.

GC/DD-FTIR-Analysen wurden in der Vergangenheit bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen genutzt, um Naturstoffe zu identifizieren. Bereits 1994 vereinten *Auger* und Mitarbeiter Strukturinformationen aus GC/MS- und GC/DD-FTIR-Analysen für die Strukturaufklärung der beiden isomeren Disulfide Diallyldisulfid (**1**) und Allyl-1-propenyldisulfid (**2**) aus *Allium vineale* (Abbildung 1.2).<sup>[26]</sup> Während **1** nur die typischen Banden der Allylgruppen zeigte, konnten im IR-Spektrum von **2** zusätzlich Banden einer  $\text{CH}_3$ -Deformation und Knickschwingungen einer disubstituierten C-C-Doppelbindung gefunden werden.

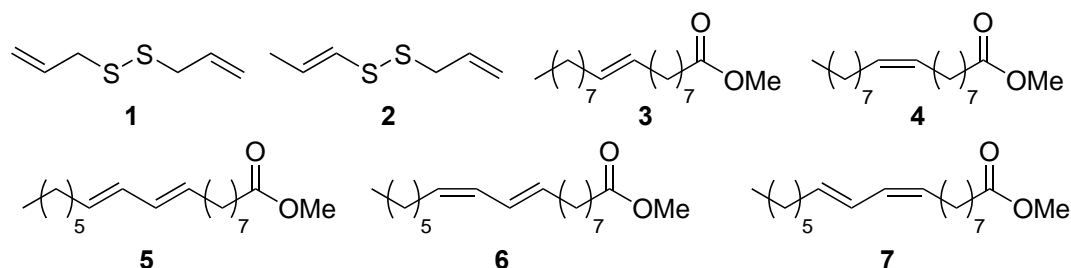


Abbildung 1.2: Diallyldisulfid (**1**) und Allyl-1-propenyldisulfid (**2**) aus *Allium vineale*<sup>[26]</sup> und die ungesättigten Fettsäuremethylester **3-7**.<sup>[27]</sup>

Die Bestimmung von Doppelbindungskonfigurationen stellt eines der Haupteinsatzgebiete der IR-Spektroskopie dar. So konnten die Konfigurationen der C-C-Doppelbindungen kommerzieller Proben von Elaidinsäuremethylester (**3**) und Ölsäuremethylester (**4**) eindeutig anhand der Banden der vinyllischen C-H-Knickschwingungen bestimmt werden.<sup>[27]</sup> Diese lagen bei Energien von 969 cm<sup>-1</sup> für die (*E*)- und 723 cm<sup>-1</sup> für die (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung. Die konjugierten Methylester **5-7** zeigten ebenfalls charakteristische IR-Signale. Das (9*E*,11*E*)-Isomer zeigte eine starke Absorption bei 990 cm<sup>-1</sup>, wohingegen die Isomere mit je einer (*E*)- und einer (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung Banden bei 726 cm<sup>-1</sup>, 950 cm<sup>-1</sup> und 986 cm<sup>-1</sup> aufwiesen.

In jüngerer Vergangenheit erwiesen sich GC/DD-FTIR-Analysen als hilfreiche Unterstützung bei der Identifizierung einer Vielzahl von Semiochemikalien. Da diese meist nur in kleinsten Mengen verfügbar sind, ist für ihre Analyse eine hochsensible Methode wie GC/DD-FTIR unerlässlich, wie am Beispiel der Verteidigungsstoffe **8** und **9** aus den Duftdrüsen von *Agroecus griseus* gezeigt wurde (Abbildung 1.3).<sup>[28]</sup> Dank der charakteristischen Signale der Carbonyl- und der C-O-C-Streckschwingungen bei etwa 1740 cm<sup>-1</sup> bzw. 1250 cm<sup>-1</sup> in ihren DD-IR-Spektren konnten sie eindeutig der Stoffklasse der Ester zugewiesen werden. Zusätzliche Signale im Spektrum von **9** bei 1682 cm<sup>-1</sup> und 3036 cm<sup>-1</sup> signalisierten das Vorhandensein einer trisubstituierten C-C-Doppelbindung in dieser Struktur. Beide VOCs zeigten in ihren EI-Massenspektren Massenfragmente mit *m/z* 43 und [M-60]<sup>+</sup>-Fragmente, die für Acetatgruppen sprachen. Vergleiche mit der kommerziellen NIST-Datenbank<sup>[18]</sup> ließen als Strukturen 2- oder 3-Methylbutylacetat für **8** und 2- oder 3-Methylbutenylacetat für **9** wahrscheinlich erscheinen. Die korrekten Strukturen wurden schließlich durch den Vergleich mit synthetischen Proben etabliert.

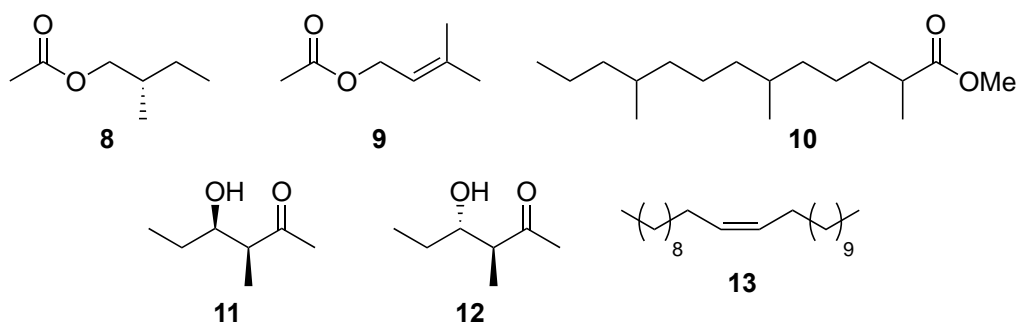


Abbildung 1.3: Strukturen der Defensivstoffe **8** und **9** sowie des Sexualpheromons **10** aus *A. griseus*.<sup>[28]</sup> Außerdem die Aggregationspheromone **11** und **12** von *R. barbirostris*<sup>[29]</sup> und das Sexualpheromon **13** aus männlichen Exemplaren von *C. Fallax*.<sup>[30]</sup>

Verbindung **10** stammt ebenfalls aus *A. griseus* und wurde durch dynamische Headspace-Extraktion aus männlichen Exemplaren gewonnen. Auch hier wurde durch das DD-FTIR-Spektrum auf einen Ester geschlossen und die Zuordnung mittels Synthese bestätigt.<sup>[28]</sup>

Die β-Hydroxyketone **11** und **12** aus Headspace-Proben männlicher Vertreter von *Rhinostomus barbirostris* wurden aufgrund ihrer sehr ähnlichen Massen- und IR-Spektren als Diastereomere identifiziert (Abbildung 1.3).<sup>[29]</sup> Die verbreiterte Bande bei  $3352\text{ cm}^{-1}$  und eine sehr intensive Absorption bei  $1708\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum von **11** zeigten deutlich die Existenz sowohl einer Hydroxy- als auch einer Keto-Gruppe an. Desweiteren wurde von einer Bande bei  $100\text{ cm}^{-1}$  auf einen sekundären Alkohol geschlossen. Eine Abspaltung von Wasser im EI-Massenspektrum bestätigte die Existenz der Hydroxy-Gruppe. Eine MacLafferty-Umlagerung zu  $m/z\ 86$  zusammen mit einer α-Spaltung am Keton zu  $m/z\ 57$  legten zum einen die Position der Carbonylgruppe auf C-3 fest und wiesen zum anderen auf eine Methylgruppe an C-4 hin. Die Synthese aller vier Diastereomere und deren Vergleich mit den Naturstoffen sowie chirale GC-Analysen führten zu einer eindeutigen Zuordnung der Verbindungen **11** und **12**.

Das Alken **13** wird von männlichen Exemplaren von *Chauliognathus fallax* emittiert und erwies sich als Sexualpheromon.<sup>[30]</sup> Aufgrund der Molekularmasse von  $\text{C}_{23}\text{H}_{46}$  und des Retentionsindex der Verbindung wurde auf ein *n*-Tricosen geschlossen. Die Position der Doppelbindung wurde durch Mikroderivatisierung festgestellt und aus dem IR-Spektrum wurde die nötige Information für die Entscheidung über die Konfiguration der Doppelbindung entnommen.

IR-Informationen waren auch entscheidend für die Strukturaufklärung des Dienols **14** (Abbildung 1.4).<sup>[31]</sup> Die Trennung diastereomerer Diene wie Verbindung **14** und dessen (*E*)-Diastereomers ist auf GC-Kapillarsäulen schwierig, sodass sie weder durch ihre Massenspektren noch durch ihre Retentionsindizes voneinander unterschieden werden können. GC/DD-FTIR-Analysen erlaubten dennoch eine Strukturzuordnung auf Basis der verschiedenen vinylischen C-H-Knickschwingungen der beiden in Frage kommenden Verbindungen.

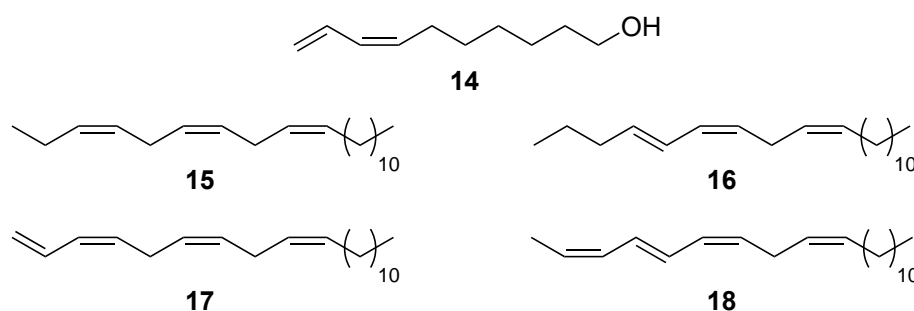


Abbildung 1.4: Strukturen des Dienols **14** aus *M. flavescens*<sup>[31]</sup> sowie der Tri- und Tetraene **15-18** aus *A. plantaginis*.<sup>[32–34]</sup>

Eine herausragende Veröffentlichung im Zusammenhang mit dem Einsatz von GC/DD-FTIR-Analysen stellt die Identifizierung der Tri- und Tetraene **15-18** aus *Arctia plantaginis* durch *Ando et al.* dar (Abbildung 1.4).<sup>[32]</sup> Diese Naturstoffe fanden sich in den Hexanextrakten weiblicher Exemplare. Zwei dieser Verbindungen, Trien **15** und Tetraen **17**, wurden durch den Vergleich mit synthetischen Proben aus früheren Studien identifiziert.<sup>[33,34]</sup> Der Basispeak im EI-Massenspektrum von Olefin **16** bei  $m/z$  79 lieferte einen Hinweis auf das 6,9-Dienylmotiv. Der etwas höhere Retentionsindex von **16** im Vergleich zu **15** machte die Konjugation einer Doppelbindung an das Dienylmotiv wahrscheinlich. Der Vergleich des Fragmentierungsmusters von **16** mit einem bereits hergestellten 6,9,11-Trien<sup>[34]</sup> führte zur Postulierung eines 4,6,9-Triens. Anhand der für ein (*E*)/(*Z*)-konjugiertes System typischen Banden bei  $983\text{ cm}^{-1}$  und  $951\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum von **16** wurde schließlich auf eine (*E*)-Doppelbindung an C-4/5 geschlossen. Die Massenspektren der Verbindungen **17** und **18** haben große Ähnlichkeiten, wodurch ein gemeinsames Strukturmotiv wie das 6,9-Dienylmotiv angenommen werden kann. Gleichzeitig wich das Massenspektrum eines in einer früheren Veröffentlichung der Autoren hergestellten 3,6,9,11-Tetraens<sup>[34]</sup> deutlich hiervon ab, weshalb *Ando* und

Mitarbeiter auf ein 2,4,6,9-Tetraen schlossen. Zwei Absorptionen im IR-Spektrum bei  $993\text{ cm}^{-1}$  und  $941\text{ cm}^{-1}$  wiesen auch in diesem Naturstoff auf ein (E)/(Z)-konjugiertes System hin. Zum Abschluss wurden die Alkene **16** und **18** synthetisiert um eine eindeutige Zuordnung zu gewährleisten.

### 1.3 Die Dichtefunktionaltheorie

Die Dichtefunktionaltheorie (DFT) erlaubt, ausgehend nur von einem Ausdruck der Elektronendichte eines Systems, Molekül- und Atomeigenschaften zu berechnen. Hierbei beschreibt die Elektronendichte die Aufenthaltswahrscheinlichkeit von Elektronen an jedem beliebigen Punkt des Systems. DFT-basierte Methoden sind nicht auf Wellenfunktionen begründet und effizienter im Bezug auf den nötigen Rechenaufwand als Wellenfunktionen-basierte Ansätze.

Seit der Veröffentlichung der Hohenberg-Kohn-Theoreme<sup>[35]</sup> und der Kohn-Sham-Funktionen<sup>[36]</sup> entwickelte sich dieses Feld sehr dynamisch.<sup>[37,38]</sup> Der Beweis, dass die Totalelektronendichte eines Systems dessen Grundzustand vollständig beschreibt, kombiniert mit der Idee, Elektronen in Mehrelektronensystemen als unabhängige Teilchen zu betrachten und deren Energie anschließend zu korrigieren, legte den Grundstein für die Entwicklung der DFT.

Die notwendige Korrektur erhielt den Namen Austausch-Korrelations-Energie. Sie umfasst die Energieunterschiede zwischen den beiden Systemen mit und ohne Elektronen-Elektronen-Wechselwirkungen, also die quantenmechanischen Korrekturen der Elektronen-Elektronen-Abstoßung und die Korrektur der kinetischen Energie der Elektronen.<sup>[39]</sup>

Der exakte mathematische Ausdruck für die Austausch-Korrelationsenergie in Abhängigkeit von der Elektronendichte ist unbekannt, weshalb dieser approximiert werden muss. Üblicherweise werden die Elektronenkorrelation und die nicht-klassische Austauschwechselwirkung getrennt voneinander betrachtet, weshalb Austausch-Funktionale und Korrelations-Funktionale eingesetzt werden.

Ein erster Schritt auf dem Weg zu den heutigen DFT-Methoden war die Entwicklung der *Local Spin Density Approximation* (LSDA).<sup>[40]</sup> Diese Methode geht von einer uniformen Elektronendichte, vergleichbar mit einem Elektronengas, aus. Dies ermöglicht eine ex-



akte Berechnung der Austauschenergie, führt aber zu drastischen Abweichungen in realen molekularen Systemen, deren Elektronendichte nicht uniform ist. Die Korrelationsenergie kann in der LSDA ebenfalls mit hoher Genauigkeit bestimmt werden.<sup>[41]</sup>

Eine Weiterentwicklung im Bereich der Austausch-Funktionale stellen die *Generalized Gradient Approximation* (GGA) Methoden dar, die um eine Korrekturfunktion für den Gradienten der Elektronendichte ergänzt wurden.<sup>[42–44]</sup> Meta-GGA-Funktionale berücksichtigen zusätzlich die zweite Ableitung der Elektronendichte.<sup>[40]</sup> Eine Revolution brachten schließlich die Hybrid-Funktionale, in welchen Hartree-Fock- (HF) Austausch eingemischt wurde, um Überbindungstendenzen der reinen DFT-Funktionale entgegenzuwirken.<sup>[38]</sup> Die Wellenfunktion-basierten HF-Methoden liefern exakte Werte für die Austausch-Energie des nicht wechselwirkenden Systems, vernachlässigen jedoch die Elektronen-Korrelation vollständig.<sup>[40]</sup> Aufgrund des hohen Rechenaufwands sind sie nicht für größere Systeme geeignet. Aufbauend auf der Idee der meta-GGA-Funktionale wurden auch Hybrid meta-GGA-Funktionale mit HF-Anteil entwickelt, die in der Frequenzrechnung zu ähnlichen Resultaten wie Hybrid GGA-Funktionale führen.<sup>[45,46]</sup>

Korrelations-Funktionale werden eingesetzt, um die Korrelationsenergie der LSDA zu korrigieren. Hierbei haben sich verschiedene GGA-Funktionale wie PBE<sup>[44]</sup> und PW91<sup>[47]</sup> bewährt. Im Gegensatz zu diesen beiden Methoden berechnet LYP die Korrelationsenergie vollständig, verwendet hierfür jedoch empirische Parameter.<sup>[48]</sup> Moderne Doppel-Hybrid-Funktionale ergänzen die GGA-Korrelation durch einen Korrelationsterm, der aus einer Betrachtung mithilfe der Störungstheorie erhalten wurde.<sup>[49–52]</sup> Diese Funktionale benötigen aufgrund dieses Ansatzes eine wesentlich höhere Rechenzeit als frühere Generationen von DFT-Funktionalen.<sup>[38]</sup>

Populäre Hybrid GGA-Austausch-Korrelations-Funktionale wie B3LYP werden inzwischen routinemäßig für die Vorhersage von Moleküleigenschaften eingesetzt.<sup>[53–55]</sup> Die hierfür benötigten Beschreibungen der Wellenfunktionen der Orbitale werden in sogenannten Basissätzen zusammengefasst. Häufig genutzte Systeme wurden zum Beispiel von den Arbeitsgruppen um *Pople*,<sup>[56]</sup> *Dunning*<sup>[57,58]</sup> und *Ahlrichs*<sup>[59]</sup> entwickelt. Mit diesen Werkzeugen der DFT gelingen unter anderem die Bestimmung der Totalenergie von Molekülen, die Geometrieoptimierung von Konformeren oder die Berechnung von Bindungsstärken.<sup>[60]</sup>

## 1.4 Simulation von IR-Spektren

Die DFT liefert unter Verwendung der beschriebenen Funktionale auch für Molekülspektren wie Infrarot- oder  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren realitätsnahe Vorhersagen.<sup>[61–63]</sup> Für Naturstoffchemiker ist außerdem die Vorhersage von chiroptischen Spektren wie ECD- oder VCD-Spektren für die Bestimmung der absoluten Konfiguration eines Analyten relevant.<sup>[64,65]</sup> Die Erstellung solch eines simulierten IR-Spektrums erfolgt in der Regel nach der in Abbildung 1.5 gezeigten Vorgehensweise.

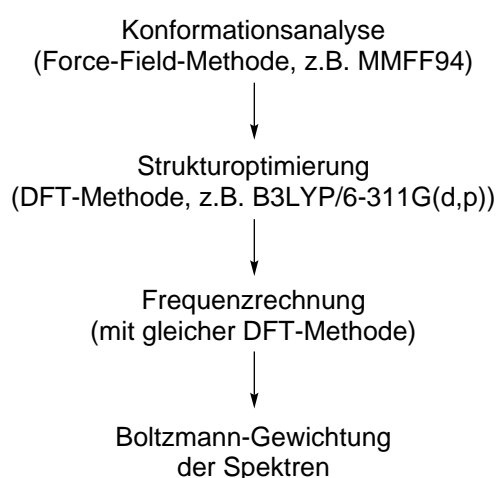


Abbildung 1.5: Vereinfachte Standard-Vorgehensweise für die Simulation von IR-Spektren.

Da jedes Konformer der untersuchten Verbindung ein eigenes, einzigartiges Spektrum generiert, müssen zuerst alle Konformere mit signifikanter Population gefunden werden.<sup>[66,67]</sup> Dieser Schritt wird für die Simulation aller relevanten Molekülspektren wie etwa ECD-,<sup>[68]</sup> VCD-, IR-<sup>[69]</sup> und NMR-Spektren<sup>[62,63]</sup> durchgeführt. Für die Konformationsanalyse wird meist eine Kraftfeldmethode wie MMFF94<sup>[70]</sup> benutzt. Kraftfeldmethoden addieren tabellierte Strafen für strukturelle Motive und erlauben somit eine schnelle Berechnung der Energie. Kombiniert mit einem Monte-Carlo *simulated annealing*<sup>[71,72]</sup> oder Monte-Carlo *Low Mode* Algorithmus<sup>[73,74]</sup> ist eine Konformationsanalyse in kurzer Zeit durchführbar. Alternativ können auch moderne semi-empirische Methoden eingesetzt werden, die jedoch einen höheren Rechenaufwand bedeuten.<sup>[75]</sup> Im Anschluss werden die erhaltenen Konformere in einem bestimmten Energiefenster (z.B. 3 kcal/mol) mit einer DFT-Methode dergestalt optimiert, dass sie im nächstgelegenen energetischen Minimum zum Liegen kommen. Nur wenn sich die Struktur in einem

energetischem Minimum befindet, kann der nächste Schritt, die Frequenzrechnung, erfolgen. Um aus der Vielzahl an berechneten Spektren nun ein Gesamtspektrum zu generieren, müssen die Einzelspektren Boltzmann-gewichtet werden. Die Gewichtung wird entsprechend den in der Geometrieoptimierung errechneten Totalenergien vorgenommen. Abschließend werden die berechneten Frequenzen mit empirischen Faktoren skaliert, um die systematische Überschätzung der Energien durch die harmonische Näherung zu kompensieren.<sup>[76,77]</sup>

Simulierte IR-Spektren flüchtiger organischer Verbindungen wurden bereits in früheren Veröffentlichungen genutzt, um isomere Verbindungen zu identifizieren, deren Unterscheidung mit anderen Methoden problematisch ist. So konnten *Rauhut et al.* Simulationen auf B3LYP/6-31G(d)-Niveau verwenden, um anhand experimenteller MI-IR-Spektren tetrachlorierte *p*-Dibenzodioxine (TCDDs) wie 2,3,7,8-TCDD (**19**) und 1,4,7,8-TCDD (**20**) zu unterscheiden (Abbildung 1.6).<sup>[78]</sup>

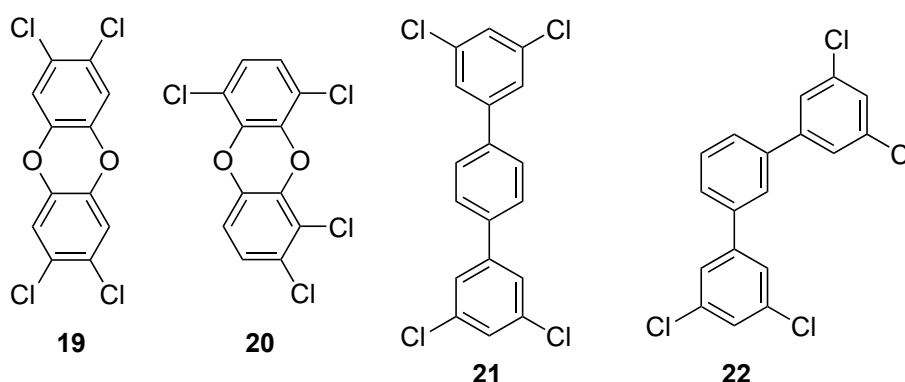


Abbildung 1.6: In früheren Veröffentlichungen mittels Simulation von IR-Spektren untersuchte isomere Verbindungen.<sup>[78,79]</sup>

Durch die Verwendung von Gasphasen-Infrarot-Spektren und deren Vergleich mit simulierten Spektren gelang *Grunenberg et al.* außerdem die Strukturzuordnung verschiedener polychlorierter Terphenyle (PCTs) wie der Verbindungen **21** und **22**.<sup>[79]</sup>

Der Nutzen simulierter IR-Spektren erstreckt sich jedoch auch auf weitere Themen. So gelangen Rückschlüsse auf den Mechanismus der Dehydratation von Milchsäure (**23**) zu Acrylsäure (**24**) durch die Bestimmung bevorzugter Konformationen des Edukts anhand charakteristischer Banden der verschiedenen Konformere (Abbildung 1.7).<sup>[80]</sup>

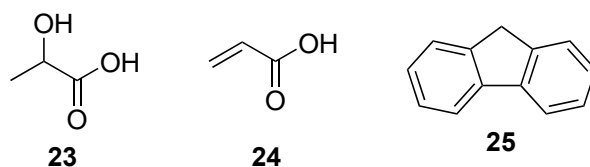


Abbildung 1.7: Die Strukturen von Milchsäure (**23**), Acrylsäure (**24**) und Fluoren (**25**).<sup>[80,81]</sup>

Außerdem bieten simulierte Spektren Hilfestellung bei der Zuordnung von Banden und der Interpretation experimenteller Spektren, wie am Beispiel von Fluoren (**25**) und anderen Kohlenwasserstoffen demonstriert wurde.<sup>[81,82]</sup> Außerhalb dieser Teilgebiete der organischen Chemie finden simulierte IR-Spektren Anwendung bei der Untersuchung von heterogenen Katalysatoren,<sup>[83]</sup> Festkörpern<sup>[84]</sup> und sogar in der Astronomie.<sup>[85]</sup>

## **2 Zielsetzung und Strategie**

### **2.1 Naturstoffidentifikation mit GC/MS und GC/DD-FTIR**

Um die Identifizierung neuer flüchtiger Naturstoffe zu erleichtern bzw. zu ermöglichen, sollen die Strukturinformationen aus GC/MS-Analysen mittels GC/DD-FTIR um IR-Daten ergänzt werden. Da die IR-Spektroskopie zu Massenspektrometrie orthogonale Informationen liefert, sollte die Zahl der identifizierbaren Naturstoffe durch die zusätzlichen strukturellen Informationen deutlich zunehmen. Besonders bei der Identifizierung von funktionellen Gruppen und bei der Analyse von C-C-Doppelbindungen sollte Infrarotspektroskopie einen zusätzlichen Nutzen erbringen.

### **2.2 Erweiterung der Methodik um DFT-Simulationen**

Die Strukturaufklärung flüchtiger Verbindungen mit einer Kombination aus GC/MS- und GC/DD-FTIR-Analysen und simulierten IR-Spektren soll in vier Schritten erfolgen. Jede der drei genannten Methoden fungiert als eigenständige Informationsebene, die zum Vorschlag eines Synthesekandidaten beiträgt (Abbildung 2.1). Ausgehend vom uneingeschränkten chemischen Strukturraum wird die Zahl der in Frage kommenden Kandidaten auf jeder Informationsebene basierend auf den erhaltenen Erkenntnissen weiter reduziert.

Die GC/MS-Analyse bildet hierbei die erste Ebene, da viele Verbindungen durch Datenbanksuchen identifiziert werden können. In den meisten Fällen liefert das EI-Massenspektrum außerdem genug Anhaltspunkte um Kandidatenstrukturen zu kreieren. GC/DD-FTIR-Analysen sollen auf der zweiten Ebene die mittels Massenspektrometrie gewonnenen Ergebnisse ergänzen und so die Zahl der Kandidaten verringern. Auf der

Im dritten Schritt werden Simulationen der IR-Spektren der verbliebenen Kandidaten angefertigt und mit den experimentellen Spektren verglichen. Hierdurch können die Kandidaten nach dem Grad der Übereinstimmung von Simulation und Experiment priorisiert werden. Dieser Priorisierung folgend werden im vierten Schritt die Kandidatenstrukturen synthetisiert. Im Idealfall muss nur ein Kandidat tatsächlich hergestellt werden, wodurch ein deutlicher Effizienzgewinn im Bezug auf den nötigen Synthesaufwand erzielt werden könnte.

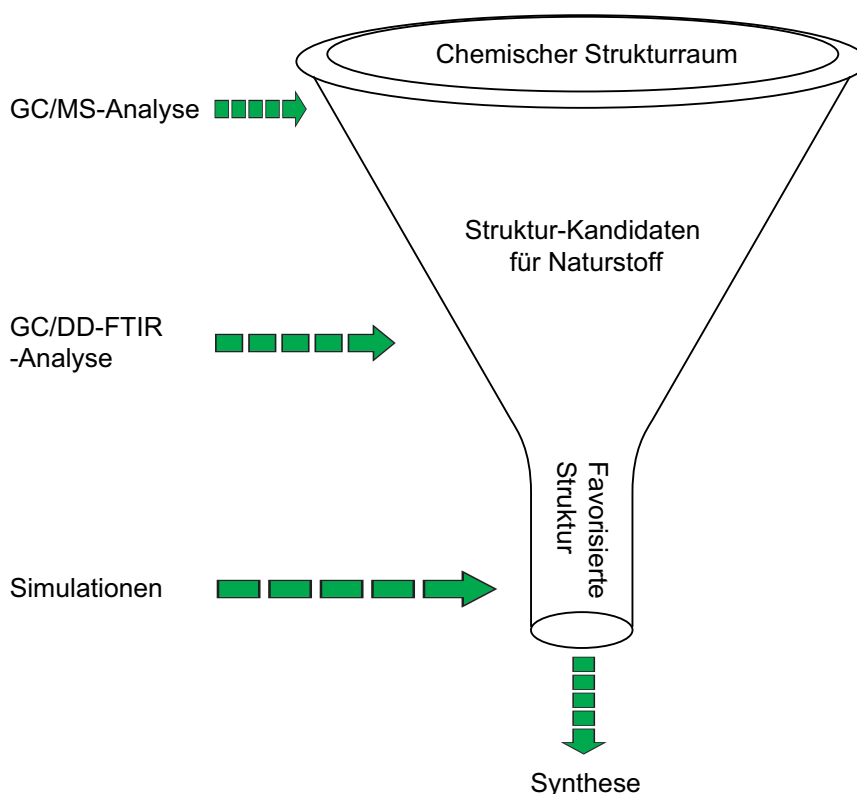


Abbildung 2.1: Schematisch dargestellte Arbeitsweise der Strukturaufklärung von Naturstoffen mittels GC/MS, GC/DD-FTIR, DFT-Simulationen und Synthese.

Bei der Simulation der IR-Spektren ergeben sich jedoch Hindernisse aus den zu verwendenden Näherungen. Zwingend nötig ist eine Korrektur für Dispersionswechselwirkungen. Diese auch London-Kräfte genannten Interaktionen entstehen durch temporäre, durch Elektronenbewegungen induzierte Dipole, weshalb es sich bei diesen um eine Folge der Elektronenkorrelation handelt.<sup>[86]</sup> Die Bedeutung der Dispersionskräfte wächst üblicherweise mit zunehmender Größe des betrachteten Systems. Diese Kräfte werden von reinen DFT-Methoden schlecht erfasst, weil sie langreichweitige Wechsel-

wirkungen vernachlässigen. Eine ökonomische und weit verbreitete Dispersionskorrektur fügt den Funktionalen interatomare Potentiale hinzu, die teilweise empirische Parameter enthalten.<sup>[87,88]</sup> Deutliche Auswirkungen dürften außerdem die Beschränkungen der Frequenzrechnung mit sich bringen, da die Verwendung der harmonischen Näherung und die Vernachlässigung von Obertönen und Kombinationsbanden die Ergebnisse beeinflussen. Ein gravierender Unterschied zwischen Simulation und Realität ergibt sich des Weiteren durch intermolekulare Wechselwirkungen. Es gibt grundsätzlich zwei verschiedene Ansätze, um intermolekulare Wechselwirkungen einzubeziehen. Die explizite Betrachtung mehrerer Moleküle und ihrer Interaktionen ist aufgrund des nötigen Rechenaufwands praktisch nicht umsetzbar. Alternative implizite Lösungsmittelmodelle, wie das *Polarizable Continuum* Modell (PCM), mitteln die Lösungsmittelleffekte und erstellen eine homogene Verteilung dieser Effekte, mit dem die Moleküle, die in Lösungsmittel-freien Blasen platziert werden, wechselwirken.<sup>[89–91]</sup> Moderne Varianten wie das IEFPCM oder das SMD-Modell berücksichtigen sowohl elektrostatische als auch Austausch- und Dispersions-Wechselwirkungen.<sup>[92,93]</sup> Bei der Verwendung eines impliziten Lösungsmittelmodells würde sich die Frage nach der Auswahl des Lösungsmittels stellen. Da die Analytmoleküle von Lösungsmittelmolekülen in ihren Eigenschaften verschieden sind, käme es bei Benutzung vorgefertigter Lösungsmittelmodelle zur Einführung von Parametern ohne solide Grundlage. Die bewusste Vernachlässigung von intermolekularen Wechselwirkungen erscheint vor diesem Hintergrund als vertretbare Alternative und führt zu Simulationen, die Gasphasenspektren ähneln. Da das DD-FTIR-Interface Festphasenspektren der Reinstoffe aufnimmt, ist deshalb bei polaren Verbindungen mit entsprechenden funktionellen Gruppen eine signifikante Abweichung zwischen den experimentellen Festphasenspektren und den simulierten „Gasphasenspektren“ zu erwarten.

## 2.3 Geplante Anwendungsgebiete

Zielverbindungen von besonderem Interesse sind all jene Verbindungen, deren Identifizierung mittels GC/MS schwierig oder nicht möglich ist. Dies umfasst zum einen strukturell eng verwandte, etwa diastereomere, Naturstoffe. Solche isomeren Verbindungen zeigen bei EI-massenspektrometrischen Untersuchungen oft kaum unterscheid-

bare Spektren. Zum anderen existieren VOCs, deren Identifizierung mittels GC/MS-Analysen nicht gelingt, weil sie nicht unmittelbar nachvollziehbare Fragmentierungen zeigen, oder seltene, kaum untersuchte Strukturmerkmale besitzen.

Die vorgestellte Methodenkombination soll dementsprechend auf ihre Eignung bezüglich der Untersuchung isomerer Strukturen geprüft und außerdem in der Identifizierung unbekannter flüchtiger Naturstoffe eingesetzt werden.



## 3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 Studien zur Unterscheidbarkeit von Sesquiterpenen und Derivaten

#### 3.1.1 Terpene und ihre Analyse

Bei den Terpenen handelt es sich um eine sehr diverse Gruppe von Naturstoffen, welche sich formal von Isopren (**26**) ableiten lassen. Die entsprechenden, von der Natur eingesetzten Bausteine sind Dimethylallyldiphosphat (DMAPP, **27**) und Isopentenyl-diphosphat (IPP, **28**) (Abbildung 3.1).<sup>[94]</sup> Diese werden unter Abspaltung von Diphosphat zu längeren Ketten verknüpft, die wiederum in spezialisierten Enzymen (Terpen-Synthasen) zu Terpenen umgesetzt werden. Eine Klassifizierung von Terpenen erfolgt anhand der Anzahl der enthaltenen Isopreneinheiten. Monoterpene ( $C_{10}$ ) enthalten zwei, Sesquiterpene ( $C_{15}$ ) drei und Diterpene ( $C_{20}$ ) vier Isopreneinheiten. Größere Terpene haben aufgrund ihrer geringen Flüchtigkeit keine Relevanz für die Analytik mit GC-Kopplungstechniken.

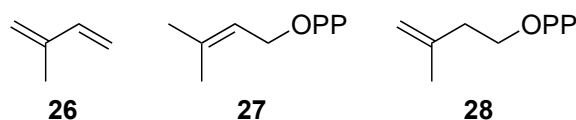


Abbildung 3.1: Die universellen  $C_5$ -Bausteine der Terpenbiosynthese, DMAPP (**27**) und IPP (**28**).<sup>[94]</sup> OPP: Diphosphatyl

Vertreter dieser Stoffklasse finden sich insbesondere in Pflanzen,<sup>[95]</sup> Pilzen<sup>[96–98]</sup> und Bakterien.<sup>[99,100]</sup> Ihre biologische Funktion ist oft ungeklärt, reicht jedoch von der Abwehr von Fressfeinden über das Anlocken von Partnern bis hin zu Alarmfunktionen.<sup>[96]</sup> Aufgrund der kationisch geprägten Biosynthese und daraus resultierenden Umlagerun-

gen weisen Terpene eine sehr große Strukturvielfalt auf.<sup>[99,101]</sup> Die strukturelle Komplexität, die sich bereits in kleineren Terpenen, wie Sesquiterpenen, findet, erschwert die Identifizierung dieser Verbindungen erheblich und wird oft erst durch NMR-Analysen ermöglicht.<sup>[99,102–104]</sup> Die EI-Massenspektren von Sesquiterpenen ähneln sich oft stark, selbst bei Vorliegen unterschiedlicher Grundgerüste. Die Unterscheidbarkeit strukturell ähnlicher Terpene mittels GC/DD-FTIR und ihre Unterscheidung mit Hilfe simulierter Spektren würde eine Möglichkeit für die Identifizierung niedrig konzentrierter, flüchtiger Terpene eröffnen.

### 3.1.2 Unterscheidung von unfunktionalisierten Terpenen

Die Unterscheidung isomerer Terpene anhand ihrer Massenspektren ist schwierig, da diese oft die gleichen Massenfragmente zeigen. Insbesondere die Massenspektren von Diastereomeren sind meist kaum voneinander zu unterscheiden. IR-Spektroskopie sollte jedoch dank des Fingerprint-Bereichs besser für diese Aufgabe geeignet sein. Im Idealfall sollte die Unterscheidung isomerer Sesquiterpene anhand von simulierten IR-Spektren möglich sein.

Entscheidend für dieses Vorhaben ist die Qualität der Simulationen beziehungsweise deren Übereinstimmung mit den experimentellen Spektren. Terpene, als reine Kohlenwasserstoffe, sollten keinen starken intermolekularen Wechselwirkungen unterliegen, die zu signifikanten Abweichungen zwischen Experiment und Simulation führen. Dies ist ein großer Vorteil für die angestrebten Vergleiche, da intermolekulare Wechselwirkungen in den Simulationen, wie in Abschnitt 2.2 erwähnt, vollständig ignoriert werden. Terpene mit einem starren, zyklischen Grundgerüst bieten einen weiteren Vorteil. Die Zahl der möglichen Konformere mit signifikanter Population nimmt mit der Anzahl freidrehbarer Bindungen sehr schnell zu. Deshalb müssen bei offenkettigen Strukturen eine Vielzahl von Konformeren simuliert werden (Abbildung 3.2). So findet ein *simulated annealing* Algorithmus mit MMFF94 in einem Energiefenster von 3 kcal/mol für die bicyclische Struktur **29** nur ein einziges Konformer, für den flexibleren Kohlenwasserstoff **30** jedoch 13 Konformere und für die offenkettige Verbindung **31** sogar 75 Konformere. Entsprechend ist die Betrachtung sehr starrer Gerüste für die Entwicklung einer Methodik vorteilhaft und reduziert den Aufwand deutlich.

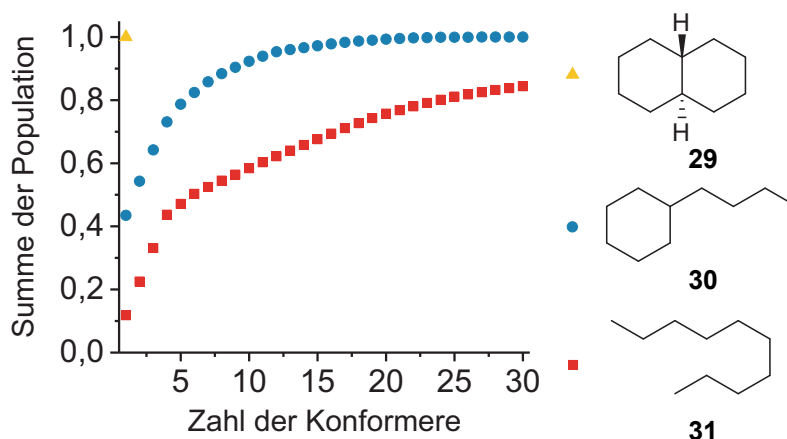


Abbildung 3.2: Summe der Konformer-Population über Zahl der betrachteten Konformere der dargestellten Strukturen. Boltzmann-Verteilung bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit Energien aus Konformationsanalyse mit MMFF94 und Monte-Carlo *simulated annealing* Algorithmus.<sup>[71]</sup>

Die Region der C-H-Streckschwingungen wird ohne spezialisierte Methoden nicht gut durch Simulationen erfasst,<sup>[105]</sup> weshalb der Vergleich der Spektren im Bereich zwischen  $1700$  und  $700\text{ cm}^{-1}$  vorgenommen wurde. Eine Berücksichtigung der Anharmonizität und anharmonischer Kopplung in allen Simulationen verbietet sich durch den benötigten Rechenaufwand.

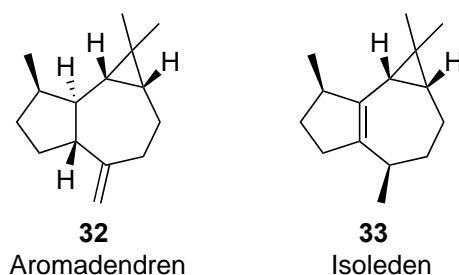


Abbildung 3.3: Strukturformeln von Aromadendren (**32**) und Isoleden (**33**).

Als Modellsysteme für diese Untersuchungen wurden Aromadendren (**32**) und Isoleden (**33**) ausgewählt, deren Strukturen sehr rigide sind (Abbildung 3.3). Zusätzlich haben beide Verbindungen das gleiche Kohlenstoff-Grundgerüst, wodurch die Unterscheidung der beiden Strukturen mit der zu entwickelnden Methode einen Beweis für deren Einsetzbarkeit darstellen würde. Die veränderte Position der Doppelbindung führt zu deutlichen Unterschieden in den EI-Massenspektren von **32** und **33**, wobei sich dennoch die gleichen charakteristischen Fragmente finden lassen (Abbildung 3.4).

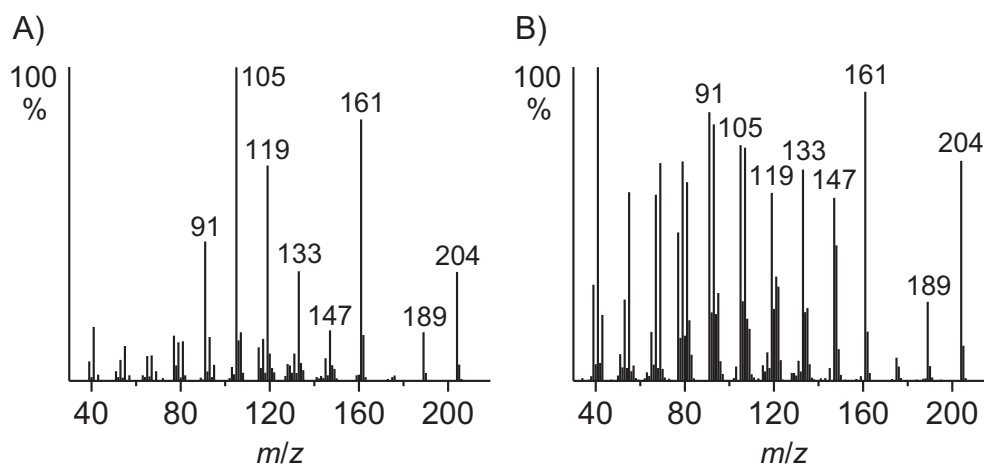


Abbildung 3.4: Massenspektren von A) Aromadendren (**32**) und B) Isoleden (**33**).<sup>[18]</sup>

Auch die zugehörigen Infrarot-Spektren zeigen jeweils charakteristische Banden, was zu großen Teilen auf die verschiedene Substitution der Doppelbindungen zurückzuführen ist (Abbildung 3.5). Die terminale Doppelbindung des Aromadendrens lässt sich gut bei  $1636\text{ cm}^{-1}$  erkennen. Diese Streckschwingung ist vergleichsweise intensiv für eine Doppelbindung, da die terminale Lage zu einem großen Übergangsdipolmoment bei Streckung der C-C-Bindung führt. Die Streckschwingung der vierfach substituierten Doppelbindung des Isoledens ist hingegen kaum erkennbar, da die Bindung hoch symmetrisch mit vier unpolaren Resten substituiert ist. Die H-C-H-Deformationsschwingung senkrecht zur Bindungsebene ist bei terminalen Doppelbindungen ebenfalls leicht zuzuordnen. Diese Schwingung findet sich bei  $889\text{ cm}^{-1}$  im Aromadendren. Im Isoleden gibt es hierfür keine Entsprechung, da keine vinyliischen Wasserstoffatome vorhanden sind.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist in Abbildung 3.5 nur der Fingerprint-Bereich zu sehen. Abseits von diesem kann die Methylidengruppe im Aromadendren auch anhand der charakteristischen C-H-Streckschwingung bei etwa  $3080\text{ cm}^{-1}$  identifiziert werden. Hinzu kommen die Unterschiede im Fingerprint-Bereich. Eine Datenbank-gestützte Identifizierung bekannter Terpene dürfte mit GC/DD-FTIR somit leicht realisierbar sein. Das Problem hierbei ist das Anlegen ebendieser Datenbank, für die alle Terpene identifiziert und stofflich verfügbar sein müssen.

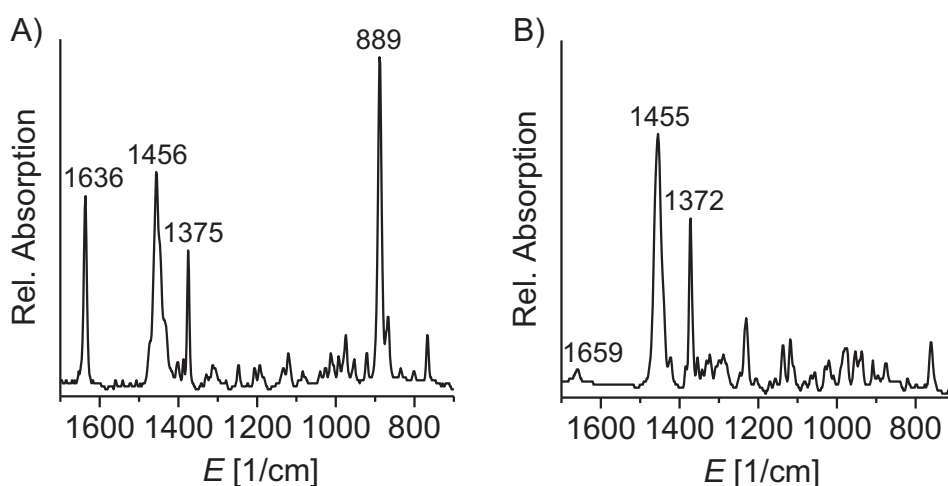


Abbildung 3.5: Experimentelle IR-Spektren von A) Aromadendren (**32**) und B) Isoleden (**33**).

Da Isoleden aufgrund der Lage der C-C-Doppelbindung keine typischen intensiven Banden zeigt, muss die Identifizierung der Substanz über den Fingerprint-Bereich erfolgen, weshalb die Simulation an diesem Molekül erprobt wurde. Die Struktur wurde im ersten Schritt mit einer Kraftfeld-Methode optimiert (MMFF94) und anschließend mit einer DFT-Methode erneut geometrieoptimiert. Mit der gleichen DFT-Methode wurde anschließend die Frequenzberechnung durchgeführt. Der erste Versuch wurde mit B3LYP-D/6-311G(d,p) unternommen. Diese Methode ist bekannt für ihre allgemein gute Leistung bei der Simulation von IR-Spektren.<sup>[106]</sup> Tatsächlich hat das simulierte Spektrum gewisse Ähnlichkeit mit dem experimentellen, jedoch bei weitem nicht genug, um eine eindeutige Identifizierung zu ermöglichen (Abbildung 3.6).

Die Verwendung anderer Hybrid-Funktionalen wie B3PW91 oder mPW91 führte zu sehr ähnlichen Spektren. Auch die Benutzung des sadlej-pVTZ-Basissatzes, welcher für die Frequenzrechnung im Bereich der Raman-Spektroskopie entwickelt wurde,<sup>[107,108]</sup> ergab keine Verbesserung. Um eine Abweichung durch die harmonische Näherung auszuschließen, wurden die Rechnungen um anharmonische Korrekturen ergänzt. Da diese Korrekturen sehr Rechenzeit-aufwendig sind, wurde hierfür der kleinere 6-31G(d,p)-Basissatz verwendet. Trotz anharmonischer Korrekturen und der geringeren Flexibilität des double- $\zeta$ -Basissatzes sind die Änderungen in der Simulation jedoch gering. Der Einsatz eines IEFPCM-Lösungsmittelmodells führte ebenso wie die Nutzung von Doppel-Hybrid-Funktionalen wie B2PLYP oder mPW2PLYP nicht zu einer besseren Übereinstimmung von Experiment und Simulation.

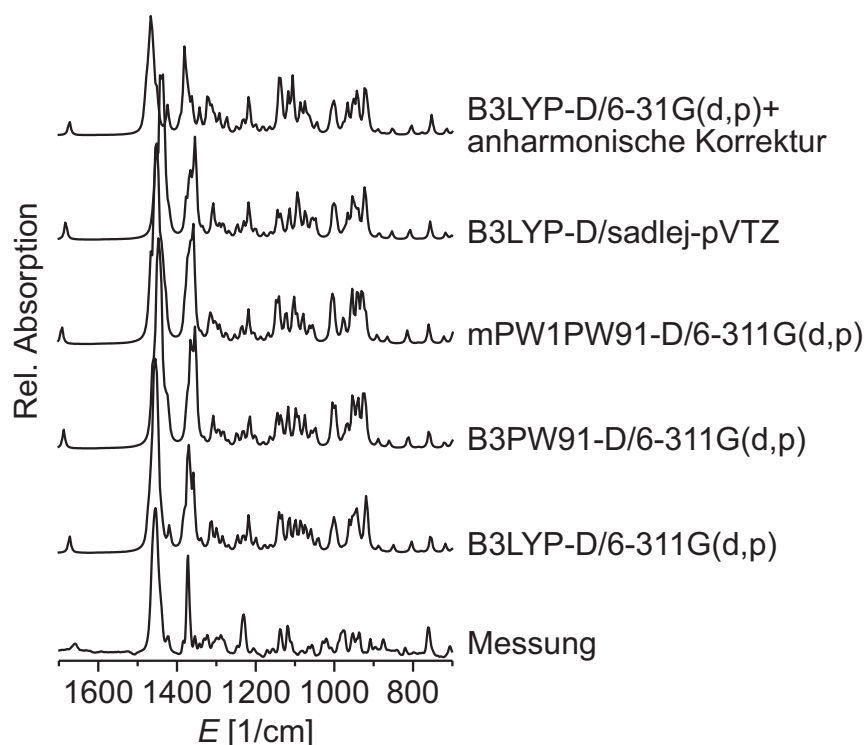


Abbildung 3.6: Direkter Vergleich des experimentellen Spektrums von Isoleden (**33**) mit einigen simulierten Spektren. Alle Simulationen wurden empirisch skaliert.

Somit konnte keine zuverlässige Simulation von Isoleden beziehungsweise unfunktionalisierter Terpene erreicht werden. Wegen der bereits erwähnten Vorzüge dieser Strukturen ist unklar, weshalb die Abweichungen zwischen Experiment und Simulation so ausgeprägt sind. Möglicherweise spielen die intermolekularen London-Kräfte eine wichtige Rolle für das Aussehen der IR-Spektren der betrachteten Terpene. Auch wenn eine Dispersionskorrektur<sup>[88]</sup> verwendet wurde, so wurde doch nur ein einzelnes Molekül in den Rechnungen betrachtet. Wenn die beobachteten Abweichungen nicht auf Dispersionskräfte zurückzuführen sind, wären die eingesetzten Methoden nicht in der Lage, das System ausreichend abzubilden. Bedauernswerterweise stand kein Gasphasen-Spektrum zur Verfügung, um Festphasen-Effekte auszuschließen. Alle erhaltenen Simulationen gleichen sich untereinander sehr und zeigen ähnliche Abweichungen vom Experiment, obwohl verschiedene Funktionale und Basissätze zum Einsatz kamen. Vor diesem Hintergrund wurde auf eine Fortsetzung des Methodenscreenings verzichtet.

### 3.1.3 Unterscheidung von Terpenalkoholen

Neben der Untersuchung unfunktionalisierter Terpene wurden auch Versuche mit Terpenalkoholen angestellt. Ebenso wie Terpene stellt diese Gruppe von Verbindungen eine große Herausforderung für den analytischen Naturstoffchemiker dar. Auch hier gibt es eine Vielzahl an Verbindungen mit etlichen stereogenen Zentren, sodass viele einander ähnliche, analytisch schwierig unterscheidbare Verbindungen existieren.

Um simulierte Spektren der Terpenalkohole 10-*epi*-Cubebol (**34**) und Cubebol (**35**) zu erhalten, wurden deren energetisch günstigste Konformere mit einer Force-Field-Methode (MMFF94) bestimmt. Nach Geometrieoptimierung und Frequenzrechnung auf B3LYP-D/6-311G(d,p)-Niveau wurden die berechneten Spektren in Abbildung 3.7 erhalten.

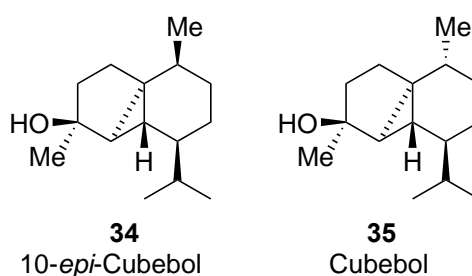


Abbildung 3.7: Die Strukturen der Terpenalkohole 10-*epi*-Cubebol (**34**) und Cubebol (**35**).

Eine Strukturzuordnung auf Basis dieser Simulationen ist nicht möglich, da die Unterschiede zwischen den berechneten und den gemessenen Spektren zu groß ist. Ein Methodenscreening ist nicht geeignet, um Abweichungen dieses Ausmaßes zu beheben (Abbildung 3.8). Ein direkter Vergleich der beiden experimentellen Spektren von **34** und **35** demonstriert allerdings die Eignung der IR-Spektroskopie für die Unterscheidung von Diastereomeren, da sich auch die experimentellen Spektren deutlich unterscheiden. Im kondensierten Zustand liegen in diesen Verbindungen Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxy-Gruppen der Moleküle vor. Diese starke, nicht-kovalente Wechselwirkung stand somit im Verdacht, die beobachteten Probleme bei der Simulation hervorzurufen.

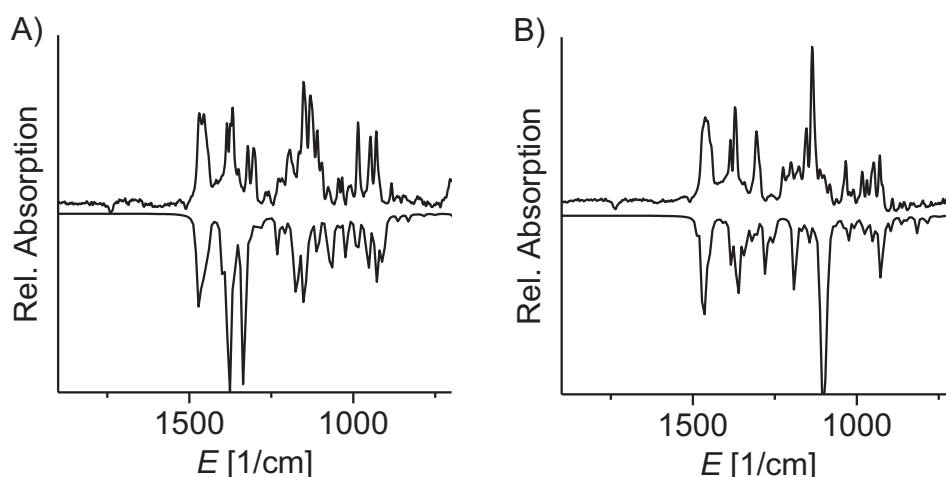


Abbildung 3.8: Experimentelle (positives Vorzeichen) und berechnete (negatives Vorzeichen) IR-Spektren von A) 10-*epi*-Cubebol (**34**) und B) Cubebol (**35**). Skalierungsfaktor 0.975, B3LYP-D/6-311G(d,p).

Die naheliegende Lösung ist ein Schutz der Hydroxy-Gruppe. Dazu wurden Mikroderivatisierungen unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Die Methylierung der Hydroxy-Gruppe mit Trimethyloxonium-Salzen führte zu Zyklisierungs- und Eliminierungsprodukten, sowohl unter basischen als auch unter neutralen Bedingungen. Die Verwendung von Essigsäureanhydrid für eine Veresterung ergab ebenfalls nicht das gewünschte Produkt. Eine Funktionalisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid erzeugte eine Vielzahl unerwünschter Produkte. *N*-Methyl-*N*-(trimethylsilyl)trifluoracetamid (MSTFA) reagierte in Dichlormethan nur sehr langsam mit den sterisch anspruchsvollen tertiären Alkoholen, außerdem wurden Eliminierungsprodukte gebildet. Erst die Verwendung von MSTFA in Pyridin bei 60 °C erlaubte eine saubere, quantitative Umsetzung der beiden empfindlichen Cubebole **34** und **35** zu ihren Trimethylsilyl (TMS)-Ethern **36** und **37** (Abbildung 3.9). Die hohe Konzentration an Base verhindert offensichtlich die Eliminierung der Hydroxygruppe. Die erreichte exzellente Selektivität der Reaktion ist notwendig, um eine spätere Anwendung in der Mikroderivatisierung von Naturstoffextrakten zu erlauben.



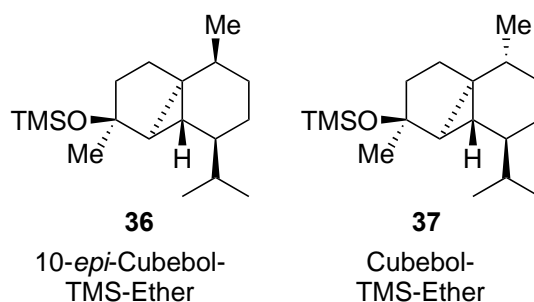


Abbildung 3.9: Die Strukturen der Cubebol-TMS-Ether **36** und **37**.

Auch im Fall der Trimethylsilylether wurde im ersten Schritt ein Methodenscreening für die Simulation der IR-Spektren am Beispiel von 10-*epi*-Cubebol-TMS-ether **36** durchgeführt. Die Versuche beschränkten sich auf die Verwendung von B3LYP-D mit verschiedenen Basissätzen, da bereits mit B3LYP-D/6-311G(d,p) im ersten Anlauf sehr gute Bandenlagen erhalten wurden. Es wurden double- und triple- $\zeta$  Basissätze von *Pople*<sup>[56]</sup> und *Dunning*<sup>[57,58]</sup> erprobt. Wurden *sadlejpVTZ* und *def2-pVTZ* verwendet, konnten keine echten Minima in der Potentialhyperfläche erreicht werden. Diffuse Orbitale wurden testweise in die Optimierung miteinbezogen, diese Erweiterung bedeutet jedoch eine Vergrößerung des Rechenaufwands (Tabelle 3.1). Da die Rechnungen teilweise auf unterschiedlichen Prozessortypen durchgeführt wurden, sollten die Zeiten in dieser Tabelle nur als Richtwerte betrachtet werden.

Tabelle 3.1: Benötigte Rechenzeit bezogen auf einen physischen CPU-Kern für Geometrie-Optimierung und Frequenzrechnung von 10-*epi*-Cubebol-TMS-ether **36** mit B3LYP-D und den angegebenen Basissätzen.

Eintrag	Basissatz	Rechenzeit	Skalierungsfaktor
1	6-311G(d,p)	9 h 0 min	0.975
2	6-311+G(d,p)	28 h 38 min	0.975
3	cc-pVDZ	3 h 56 min	0.985
4	cc-pVTZ	108 h 27 min <sup>a</sup>	0.972
5	aug-cc-pVDZ	243 h 16 min	0.985

<sup>a</sup>nach Vorooptimierung mit cc-pVDZ.

Der Sprung von 6-311G(d,p) auf 6-311+G(d,p) ist vertretbar, da die Gesamtrechenzeit kleiner ist als mit den korrelationskonsistenten triple- $\zeta$  Basissätzen. Um den Aufwand zu reduzieren, wurde der triple- $\zeta$  Basissatz cc-pVTZ auf eine bereits voroptimierte Struktur angewandt. Insgesamt zeigen alle Methoden gute Ergebnisse (Abbildung 3.10).

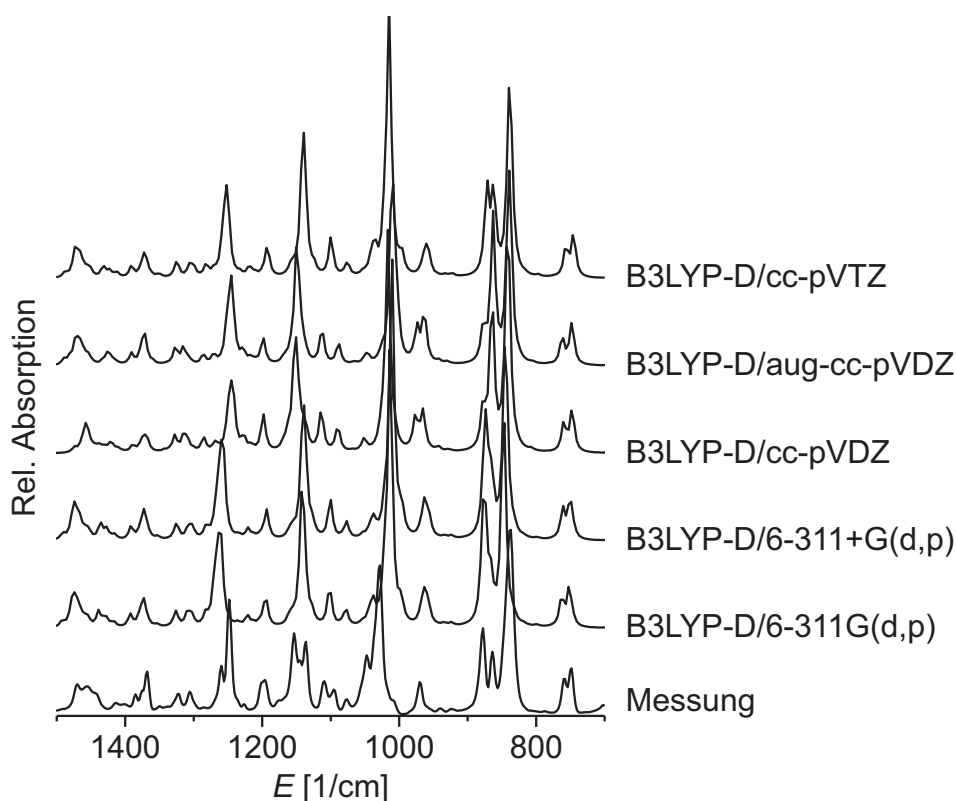


Abbildung 3.10: Direkter Vergleich des experimentellen Spektrums von 10-*epi*-Cubebol-TMS-ether **36** mit den simulierten Spektren. Die Rechnungen wurden mit den Skalierungsfaktoren aus Tabelle 3.1 skaliert.

Offenbar lassen sich die TMS-Ether **36** und **37** der Terpenalkohole **34** und **35** wesentlich besser simulieren als die Alkohole selbst. Ein Zusammenhang zwischen der Fähigkeit, Wasserstoffbrücken auszubilden und der schlechten Übereinstimmung von Messung und Simulation ist wahrscheinlich. Die Unterschiede zwischen allen Simulationen bewegen sich auf niedrigem Niveau. Es zeigte sich, dass diffuse Orbitale bei den betrachteten Systemen nur geringe Unterschiede bewirken. Die starken Banden bei  $800\text{--}900\text{ cm}^{-1}$  und zwischen  $1000$  und  $1100\text{ cm}^{-1}$  dürften den Si-O-C und Si-C-Streckschwingungen entsprechen.<sup>[109]</sup> Durch diese charakteristischen Banden können die Verbindungen sicher als Silylether identifiziert werden, was die Suche nach den Produkten der Mikroderivatisierung auch ohne GC/MS-Analyse möglich macht. Diese typischen Banden werden in Lage und Intensität gut vorausgesagt, wenn auch die Feinstruktur der Banden nicht exakt vorhergesagt wird. Diese Aussage trifft gleichzeitig auf alle Banden im Fingerprint-Bereich zu. Letztendlich wurde B3LYP-D/6-311G+(d,p) als Methode für die Simulation silylierter Terpenalkohole ausgewählt, weil hier eine gute

Bandenlage und -intensität mit vertretbarem Rechenaufwand realisiert werden konnte. Für einen flexibleren Silylether wäre B3LYP-D/6-311G(d,p) empfehlenswert, um den Rechenaufwand zu senken, da die diffusen Orbitale nur sehr geringe Auswirkungen auf die Simulation haben.

Um zu untersuchen, ob sich die TMS-Ether der Alkohole **34** und **35** für die Zuordnung von Diastereomeren eignen, wurden die experimentellen und simulierten IR-Spektren der TMS-Ether **36** und **37** verglichen. Eine genaue Betrachtung der berechneten Spektren zeigt, dass die Unterscheidung von Diastereomeren nicht auf diesen Daten begründet werden kann (Abbildung 3.11).

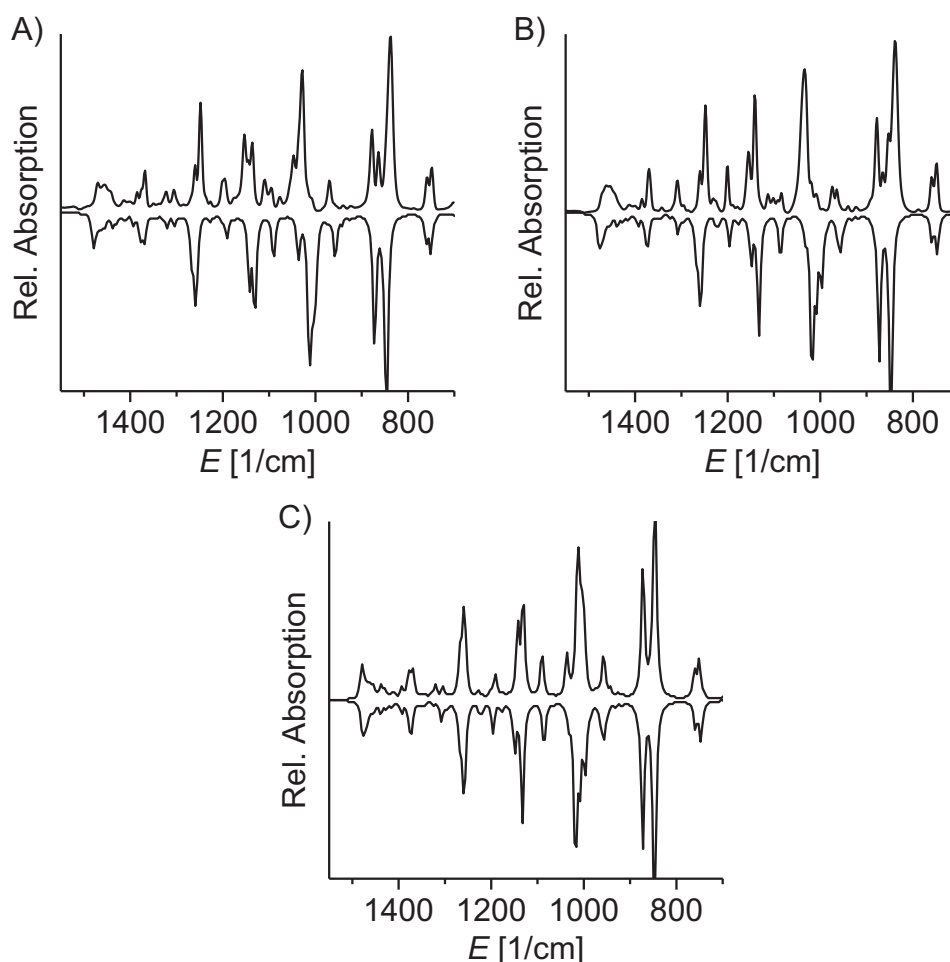


Abbildung 3.11: Experimentelle (positives Vorzeichen) und simulierte (negatives Vorzeichen) IR-Spektren von A) 10-*epi*-Cubebol-TMS-ether **36** und B) Cubebol-TMS-ether **37**. C) Simulationen von **36** mit positivem und **37** mit negativem Vorzeichen. Skalierungsfaktor 0.975, B3LYP-D/6-311G+(d,p).

Die simulierten Spektren zeigen im Bereich  $1100\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$  eine sehr gute Übereinstimmung mit den experimentellen Spektren (Abbildung 3.11 A und B). Bei Energien zwischen  $700$  und  $1100\text{ cm}^{-1}$  ist die Übereinstimmung jedoch geringer. Die mittelstarken bis starken Banden zwischen  $800$  und  $900\text{ cm}^{-1}$  werden nur unzureichend vorhergesagt. Die Anzahl der Banden ist nicht korrekt. Die starke Bande bei etwa  $1050\text{ cm}^{-1}$  ist in beiden Simulationen zu deutlich niedrigerer Energie verschoben. Desweiteren werden die schwachen Absorptionen zwischen den erwähnten starken Banden nicht gut beschrieben, da einige Banden in den Simulationen fehlen. Ein Problem ist außerdem, dass sich die beiden simulierten Spektren untereinander sehr ähnlich sind (Abbildung 3.11 C). Dies hat zur Folge, dass eine Zuordnung der Diastereomere anhand ihrer simulierten IR-Spektren nicht möglich ist.

Die entwickelte Methodik könnte jedoch eine Möglichkeit darstellen, unterschiedliche Grundgerüste zu unterscheiden. Um diese Hypothese zu überprüfen wurde  $\delta$ -Cadinol (**38**) (Abbildung 3.12 A) ebenfalls silyliert. Die Ergebnisse von Analyse und Simulation finden sich in Abbildung 3.12.

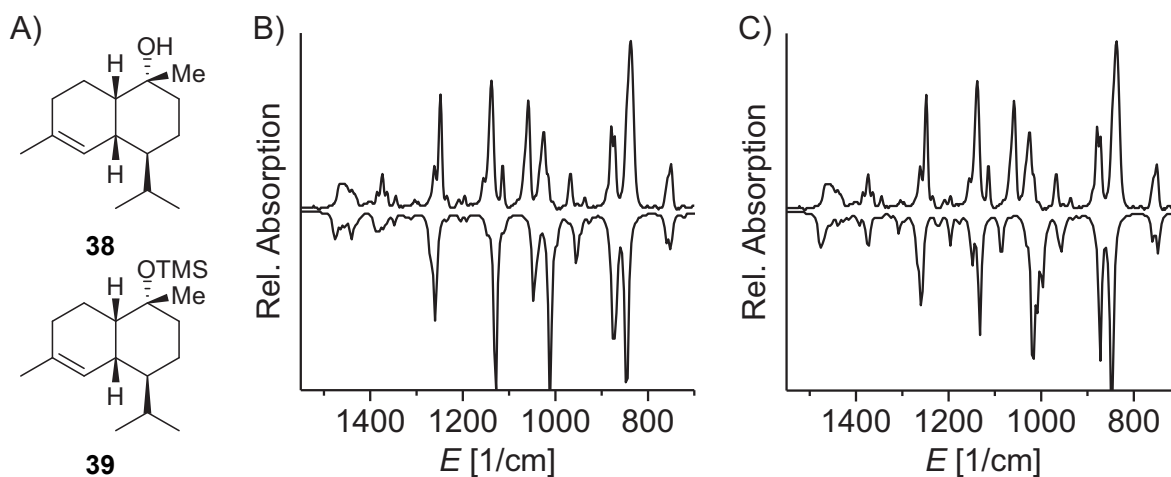


Abbildung 3.12: A) Struktur von  $\delta$ -Cadinol **38**. B) Gemessenes (positiv) und simuliertes (negativ) IR-Spektrum von  $\delta$ -Cadinol-TMS-ether **39**. C) Gemessenes IR-Spektrum von  $\delta$ -Cadinol-TMS-ether **39** (positiv) und Simulation von Cubebol-TMS-ether **37** (negativ). Skalierungsfaktor 0.975, B3LYP-D/6-311G+(d,p).

Die Simulation des Cadinol-TMS-ethers **39** gelingt mit B3LYP-D/6-311G+(d,p) ebenfalls in guter Übereinstimmung mit dem experimentellen Spektrum. Im Vergleich des gemessenen Spektrums von  $\delta$ -Cadinol-TMS-ether **39** mit dessen Simulation (Abbildung 3.12

B) und der Simulation von Cubebol-TMS-ether **37** (Abbildung 3.12 C) wird klar, dass eine visuelle Unterscheidung anhand von Simulationen auch in diesem Fall nicht trivial ist. Beide Spektren werden stark durch die Schwingungen der Silylether-Gruppen dominiert. Diese Banden werden aber nicht alle exakt vorausgesagt, weder in ihrer Lage noch in ihrer relativen Intensität. So werden in Abbildung 3.12 B zwar die beiden intensiven Banden zwischen  $1000$  und  $1100\text{ cm}^{-1}$  korrekt in ihrer Lage vorhergesagt, jedoch in ihrer Intensität falsch dargestellt. Die starke Bande bei etwa  $1150\text{ cm}^{-1}$  erhält in der Simulation ebenfalls eine zu hohe Intensität. Dieser Bereich ähnelt eher der Simulation in Abbildung 3.12 C. Ohne Wissen um die Identität der Verbindung könnte Abbildung 3.12 C auch dahingehend interpretiert werden, dass die beiden starken Banden zwischen  $1000$  und  $1100\text{ cm}^{-1}$  in der Simulation einer einzelnen intensiven Bande bei niedrigerer Energie zusammenlaufen. Tatsächlich wäre die Abweichung ähnlich groß wie in Abbildung 3.11 B, in welcher das simulierte und das gemessene Spektrum von Cubebol-TMS-Ether **37** dargestellt sind. Da sich die Spektren ansonsten nur wenig unterscheiden, kann also auch im Falle dieser Konstitutionsisomere keine eindeutige Zuordnung getroffen werden.

Ein weiteres, unerwartetes Problem ergab sich bei der Derivatisierung eines weiteren Sesquiterpenalkohols, Cadinol **40**, welches als Syntheseprodukt von Menke<sup>[110]</sup> erhalten wurde (Abbildung 3.13).

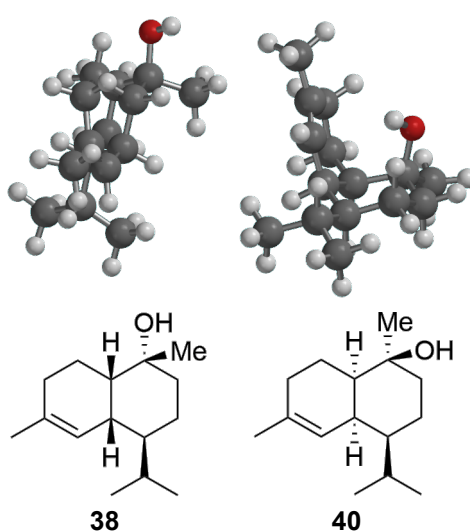


Abbildung 3.13: Links: Strukturformel und dreidimensionale Struktur von  $\delta$ -Cadinol (**38**);  
Rechts: Strukturformel und dreidimensionale Struktur von Cadinol **40**.

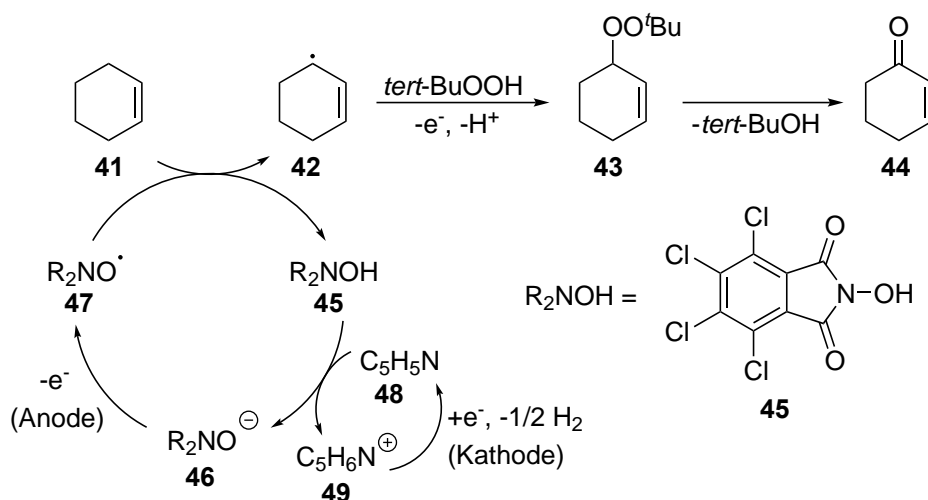
Aus der Strukturformel dieser Verbindung wird nicht direkt ersichtlich, warum sie im Gegensatz zu  $\delta$ -Cadinol (**38**) nicht mit MSTFA reagierte. Die dreidimensionale Darstellung der mit MMFF94 geometrieoptimierten Struktur zeigt jedoch, dass die Hydroxyfunktion sehr stark vom restlichen Molekül abgeschirmt wird (Abbildung 3.13). Während die Hydroxygruppe dank ihrer äquatorialen Position im  $\delta$ -Cadinol deutlich aus dem Molekül herausragt, ist die Hydroxygruppe in **40** unzugänglich. Die äquatoriale Position der Isopropylgruppe zwingt den *cis*-verknüpften Ring auf eine Seite mit der axial stehenden funktionellen Gruppe. Das Anbringen einer sterisch anspruchsvollen Trimethylsilylgruppe ist hier extrem erschwert.

Auch wenn mit der schonenden Silylierung ein Weg gefunden werden konnte, um die unerwünschte Wasserstoffbrückenbildung in Terpenalkoholen zu umgehen, kann eine Derivatisierung unbekannter, sterisch hochgradig gehinderter Sesquiterpenalkohole in Naturstoffextrakten nicht garantiert werden. Da der Vergleich der experimentellen mit den berechneten Spektren keine zuverlässige Unterscheidung der silylierten Spezies zulässt, erscheint die Kombination von GC/DD-FTIR und DFT-Simulationen für diese Aufgabe weniger geeignet.

## 3.2 Identifizierung von Reaktionsprodukten der allylischen Oxidation von Alkenen

### 3.2.1 Elektrochemische allylische Oxidation von Alkenen

2016 stellten *Baran* und Mitarbeiter eine elektrochemische allylische Oxidation vor, mit welcher auch komplexere, Terpen-abgeleitete Strukturen präparativ einfach zu den entsprechenden Ketonen umgesetzt werden können.<sup>[111]</sup> Zu Beginn des von den Autoren postulierten Katalysezyklus wird der Organokatalysator **45** durch die Base **48** zu **46** deprotoniert (Schema 3.1). Durch anodische Oxidation wird aus **46** das Nitroxidradikal **47** erzeugt. Dieses ist in der Lage, Wasserstoffatome aus der Allylposition eines Alkens zu abstrahieren. Das entstehende Allylradikal **42** wird durch *tert*-Butylhydroperoxid abgefangen und das daraus resultierende Peroxid **43** zum gewünschten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **44** umgesetzt.



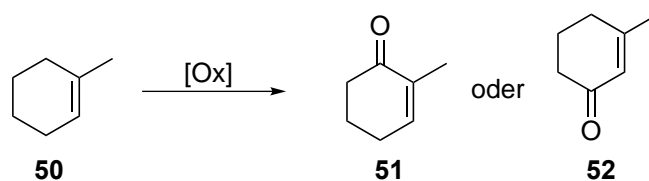
Schema 3.1: Von *Baran et al.* vorgeschlagener Katalysezyklus der von ihnen entwickelten elektrochemischen allylischen Oxidation.<sup>[111]</sup>

Eine ausführlichere Untersuchung des Potentials dieses Prozesses für die Synthese von Terpenoiden wurde von *Ladwig* im Arbeitskreis Schulz durchgeführt.<sup>[112]</sup> Hierbei wurde das *ElectraSyn 2.0* verwendet, welches maßgeblich von *Baran* und Mitarbeitern entwickelt wurde und eine einheitliche Plattform bereitstellt, wodurch reproduzierbare Ergebnisse elektrochemischer Reaktionen erhalten werden können.<sup>[113]</sup> Da sich, wie bereits in Abschnitt 3.1.1 erwähnt, die Massenspektren von Terpenoiden oft kaum un-

terscheiden, wurde auch in diesem Projekt eine Identifizierung mittels GC/DD-FTIR angestrebt. Während die Differenzierung von Alkenen, Alkoholen und Ketonen anhand von IR-Spektren keinerlei Problem darstellt, ist die Unterscheidung von Konstitutionsisomeren mit gleichen funktionellen Gruppen anspruchsvoller. Hier sollten Simulationen der infrage kommenden Strukturen Klarheit schaffen.

### 3.2.2 Methodenentwicklung an Modellsystemen

Als geeignetes, minimales Modellsystem wurde 1-Methylcyclohexen (**50**) ausgewählt. Die beschränkte Flexibilität des Systems und die geringe Anzahl an Atomen reduzierte den Aufwand für die Methoden-Optimierung erheblich. Unter der Voraussetzung, dass Methylgruppen nicht oxidiert werden, bietet dieses Edukt weiterhin den Vorteil, dass mit 2-Methylcyclohex-2-enon (**51**) und 3-Methylcyclohex-2-enon (**52**) exakt zwei Konstitutionsisomere aus der allylischen Oxidation hervorgehen können (Schema 3.2). Beide Ketone sind kommerziell erhältlich, sodass ein direkter Vergleich der experimentellen und simulierten Spektren der Verbindungen ohne Synthesaufwand möglich war.



Schema 3.2: Das Modellsystem 1-Methylcyclohexen (**50**) und seine allylischen Oxidationsprodukte.

Der erste Versuch einer Frequenzrechnung mit B3LYP-D/6-311G(d,p) führte zu einer Unterschätzung der Energie der C-CO-Schwingung relativ zu den anderen Banden im Fingerprint-Bereich (Abbildung 3.14). Nichtsdestotrotz reduzierte sich diese Abweichung bei Verwendung anderer Funktionale wie mPW1PW91 und B3PW91. B3PW91-D/6-311G(d,p) ergab die deutlichste Verbesserung bezogen auf die Lage der C-CO-Bande. Außerdem erhöhte das PW91-Korrelationsfunktional die Übereinstimmung des Bereichs zwischen 1300 und 1400 cm<sup>-1</sup> mit dem Experiment. Wurde die Dispersionskorrektur entfernt, verschlechterten sich sowohl die Bandenlage als auch die Intensitäten der Banden im Vergleich mit dem experimentellen Spektrum. Mit dem double- $\zeta$  Basissatz 6-31G(d,p) wurden starke Abweichungen in den Intensitäten erhal-



ten, während zusätzliche Polarisationsfunktionen im triple- $\zeta$  Basissatz 6-311G(2d,2p) diese leicht verbesserten. Ein ähnliches Ergebnis konnte mit dem sehr großen quadruple- $\zeta$  Basissatz cc-pVQZ erzielt werden, der jedoch sehr hohe Rechenzeiten verursachte. Die triple- $\zeta$  Entsprechung cc-pVTZ lieferte gute Ergebnisse mit B3PW91-D, war jedoch zu B3PW91-D/6-311G(2d,2p) nicht konkurrenzfähig. Eine zusätzliche Erweiterung des Basissatzes zu 6-311G(3d,3p) änderte die Simulation nicht mehr signifikant.

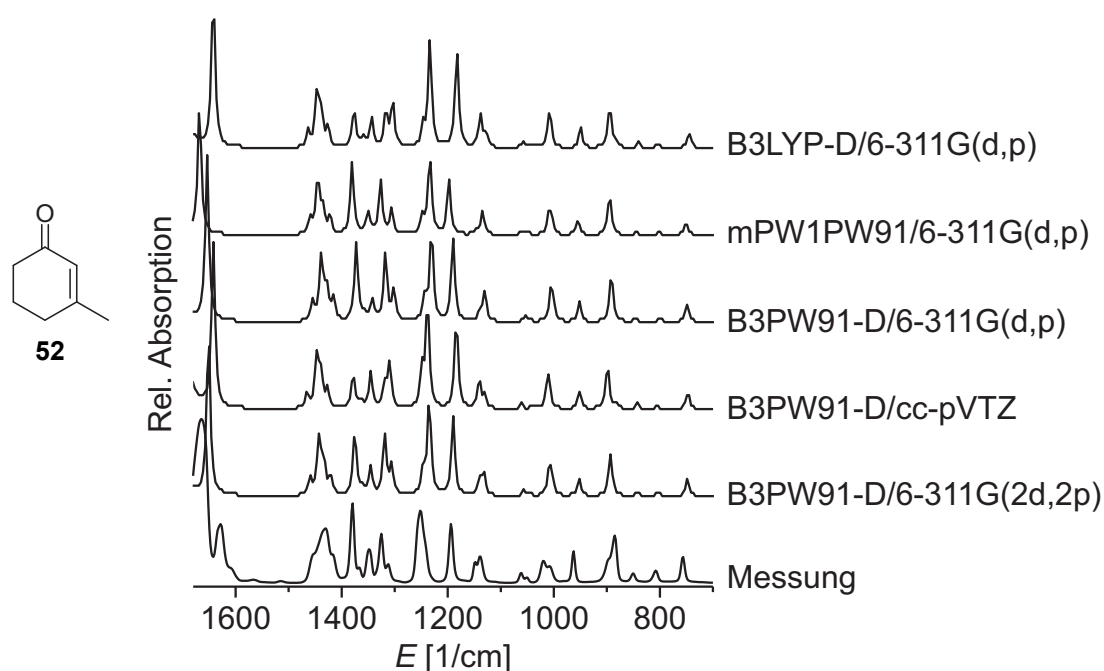


Abbildung 3.14: Messung und Simulationen des IR-Spektrums von 3-Methylcyclohex-2-enon (**52**). Der Übersichtlichkeit halber sind nicht alle angefertigten Simulationen gezeigt. Skalierungsfaktor in allen Fällen 0.975.

Das betrachtete Modellsystem eignet sich auch hervorragend, um das dem Projekt zugrundeliegende Problem zu illustrieren. Die Massenspektren der beiden isomeren Oxidationprodukte sind sich so ähnlich, dass Datenbanksuchen schnell zu Verwechslungen führen können (Abbildung 3.15 A und B). Die IR-Spektren der beiden Verbindungen lassen hingegen erkennen, dass es sich um verschiedene Strukturen handelt (Abbildung 3.15 C und D).

Die Simulationen mit B3PW91-D/6-311G(2d,2p) erlauben eine korrekte Zuordnung der Spektren zu den jeweiligen Konstitutionsisomeren. Hier wird auch offensichtlich, dass die Intensitäten der Banden weniger zuverlässig vorausgesagt werden als ihre Lage. Allerdings bezieht sich dieses Erkenntnis auf wenige Ausreißer. Wird das gesamte Spektrum betrachtet, werden die meisten relativen Bandenintensitäten sehr zuverlässig vorhergesagt.

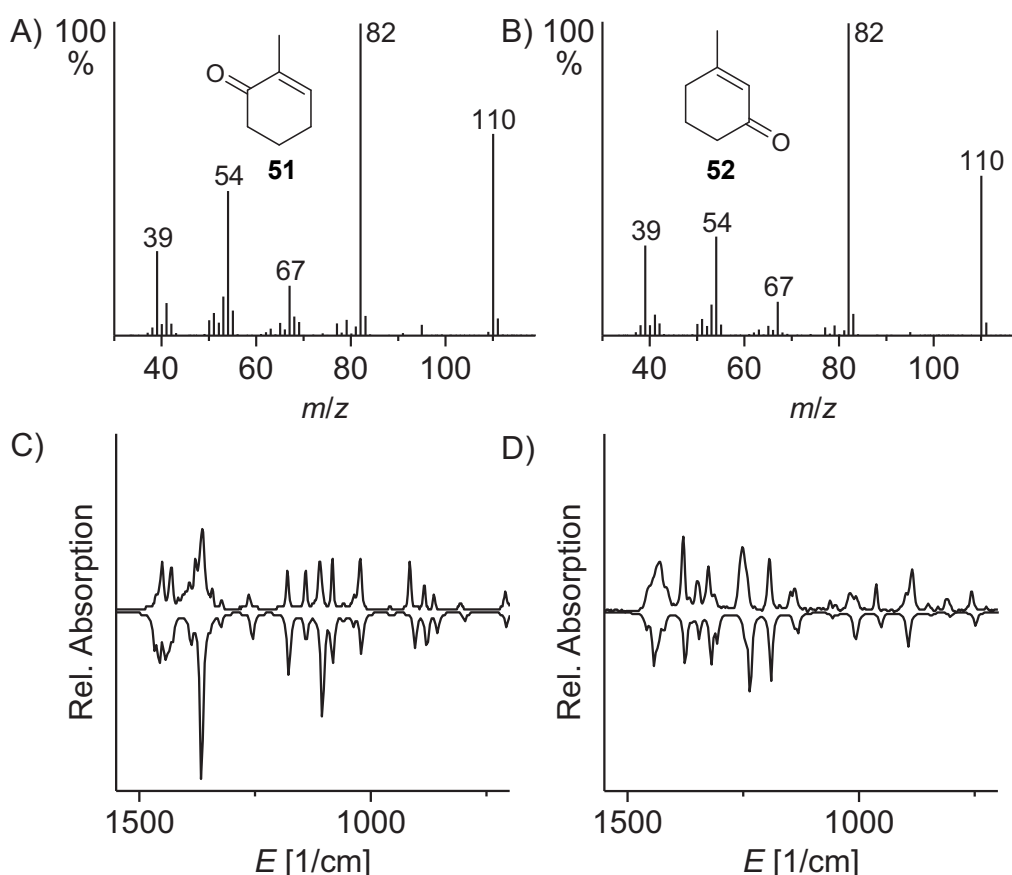
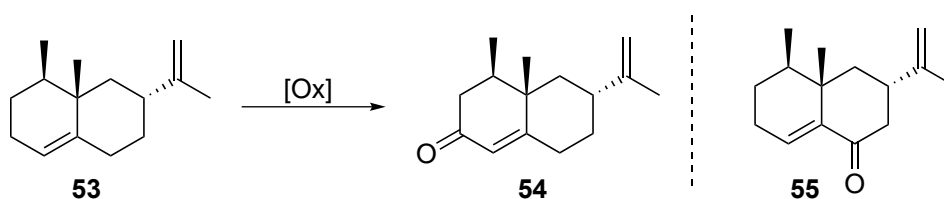


Abbildung 3.15: Experimentelle Massenspektren von A) **51** und B) **52**. C) und D) zeigen mit positivem Vorzeichen die experimentellen und mit negativem Vorzeichen die simulierten IR-Spektren der beiden Verbindungen.

Die allylische Oxidation von Valencen (**53**) wurde bereits von *Baran et al.* durchgeführt. Als Produkt konnte Nootkaton (**54**) erhalten werden, während dessen Konstitutionsisomer Eremophilon (**55**) nicht entstand (Schema 3.3).



Schema 3.3: Valencen (**53**) und das allyliche Oxidationsprodukt **54**. Das Keton **55** wird nicht gebildet.

Mit der optimierten Methodik konnte auch das Infrarotspektrum von Nootkaton mit hoher Genauigkeit simuliert werden (Abbildung 3.16). Dies spricht für eine breitere Anwendbarkeit dieser Technik in der Identifizierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen.

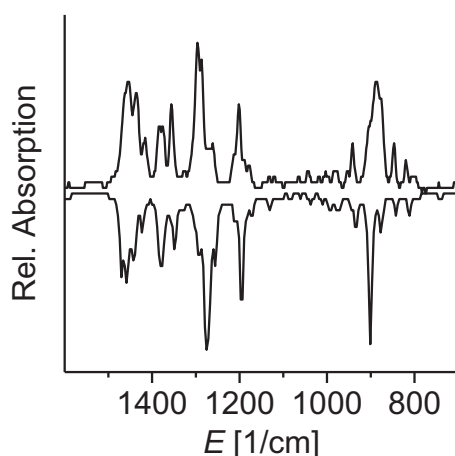


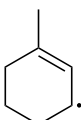
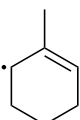
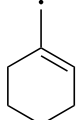
Abbildung 3.16: Experimentelles IR-Spektrum von Nootkaton **54** (positives Vorzeichen) und dessen Simulation (negatives Vorzeichen).

### 3.2.3 Überlegungen zur Vorhersage der Regioselektivität der elektrochemischen allylichen Oxidation

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die möglichen Konstitutionsisomere der allylichen Oxidation mittels DFT-basierter IR-Simulationen unterschieden werden können, stellte sich die Frage, ob die Regioselektivität der Reaktion nicht im Voraus abgeschätzt werden kann. Die unter den Standardbedingungen von *Baran* durchgeführte Oxidation von 1-Methylcyclohexen (**50**) ergibt selektiv 3-Methylcyclohex-2-enon (**52**). Im vorgeschlagenen Mechanismus der elektrokatalytischen Oxidation nach *Baran et al.* ist der

entscheidende Schritt die initiale H-Abstraktion am Substrat (Schema 3.1). Das gebildete allylische Radikal wird nachfolgend mit einem Hydroperoxid abgefangen. Dem *Bell-Evans-Polanyi* Prinzip folgend,<sup>[114–116]</sup> wäre es naheliegend, dass das stabilste Radikal gebildet wird. Die Strukturen der drei möglichen Radikale finden sich in Tabelle 3.2. Die Geometrie der Radikale wurde mit B3LYP-D/6-311G(d,p) optimiert. Auf diesem Niveau wurde auch die Solvatationsenergie in Aceton mit einem Lösungsmittelmodell (IEFPCM) berechnet. Schließlich wurde aus einer *Coupled Cluster* Methode<sup>[117–119]</sup> die Totalenergie erhalten.

Tabelle 3.2: Relative Energien der drei möglichen Radikale berechnet auf CCSD(T)/cc-pVTZ-Niveau mit Solvatationsenergien aus B3LYP-D/6-311G(d,p) mit IEFPCM (Aceton).

			
	<b>56</b>	<b>57</b>	<b>58</b>
$E_{\text{rel}}$ [kJ/mol]	0.00	+7.52	+17.62

Radikal **56**, welches zum tatsächlich gebildeten Produkt führt, ist in der Tat die stabilste Radikalspezies. Selbstverständlich ist es theoretisch möglich, das Radikal an zwei verschiedenen Positionen abzufangen. Die beiden Kohlenstoffatome, die Spindichte im HOMO tragen, sind die reaktiven Positionen (Abbildung 3.17 A und B).

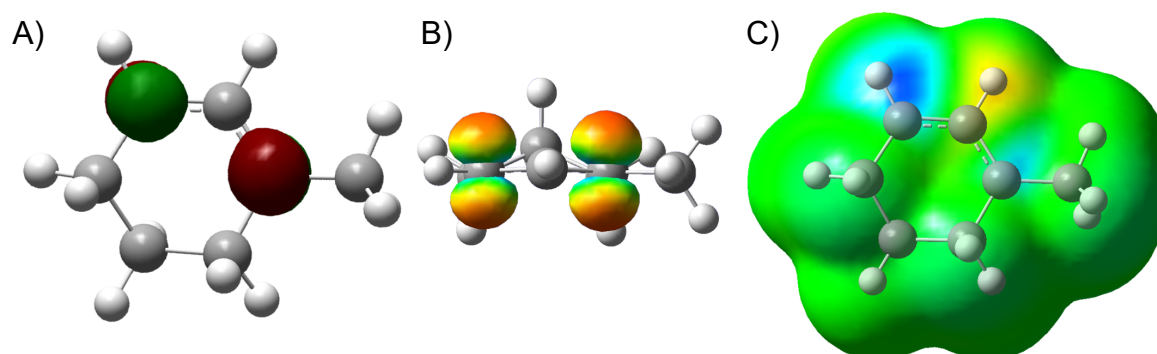
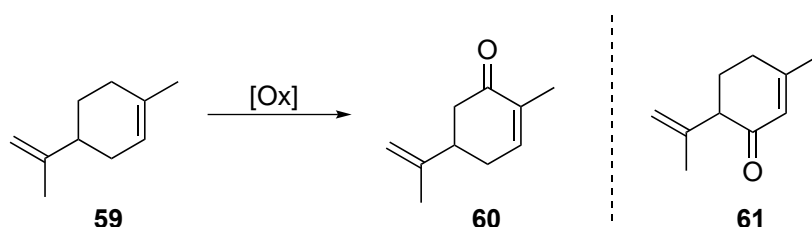


Abbildung 3.17: A) Darstellung des HOMOs des Radikals **56**, B) Darstellung der Spindichte im HOMO, C) Spindichte abgebildet auf der totalen Elektronendichte. Rechnungen auf CCSD(T)/cc-pVTZ-Niveau.

Das Kohlenstoffatom zwischen diesen beiden Positionen liegt im Knotenpunkt des HOMOs, weshalb hier keine Spindichte in der Valenzschale vorhanden ist. Außerdem ist in Abbildung 3.17 C klar zu erkennen, dass die Spindichte an der sekundären Position zugänglicher ist als an der tertiären. Somit ist die Reaktion auch an dieser Position zu erwarten.

Ein weiterer Ansatz ist die Betrachtung der relaxierten Kraftkonstanten der zu brechenden Bindungen. Im Fall von C-C-Bindungen lassen sich große Unterschiede in diesen Kraftkonstanten feststellen, die zusammen mit den Bindungslängen eine Aussage über die Festigkeit der Bindungen erlauben.<sup>[120]</sup> Die Auswertung der DFT-Rechnung offenbarte keine signifikanten Unterschiede in den relaxierten Kraftkonstanten der zu brechenden C-H-Bindungen. Alle allylischen C-H-Bindungen liegen im Bereich von 4.90 bis 5.03 N/cm. Relaxierte Kraftkonstanten ließen sich somit nicht für die Vorhersage der Regioselektivität der H-Abstraktion verwenden.

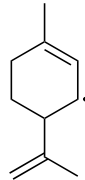
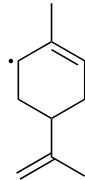
Zusammengefasst reagiert das Modellsystem exakt so, wie die Rechnungen erwarten lassen. Eine leichte Vergrößerung des Modellsystems ändert dies jedoch. Wird als Substrat Limonen (**59**) verwendet, so wird das Produkt **60** gebildet (Schema 3.4).



Schema 3.4: Limonen (**59**) und das allylische Oxidationsprodukt **60**. Das Keton **61** wird nicht gebildet.

Da die terminalen Radikale energetisch deutlich benachteiligt sind, wurden diese nicht in die Betrachtung mit einbezogen. Somit verbleiben als potentielle Intermediate der Reaktion die beiden Radikale **62** und **63**. Deren relative Energien wurden mit der oben beschriebenen Methode bestimmt (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Relative Energien der beiden möglichen Limonenyl-Radikale **62** und **63** berechnet auf CCSD(T)/cc-pVTZ-Niveau mit Solvatationsenergien aus B3LYP-D/6-311G(d,p) mit IEFPCM (Aceton).

		
	<b>62</b>	<b>63</b>
$E_{\text{rel}}$ [kJ/mol]	0.00	+5.57

Dieses System reagiert entgegengesetzt zu der Vorhersage basierend auf den relativen Energien der Radikale. Der Aspekt, der in dieser Vorhersage ignoriert wird, die Sterik der Reaktanden, bestimmt anscheinend die Position der H-Abstraktion. Der sterische Anspruch der Isopropenylgruppe des Limonens und die Größe des Radikalüberträgers verhindern effektiv die Bildung von Radikal **62**, welches zum Produkt **61** führen würde. Infolgedessen kann eine zuverlässige Vorhersage der Regioselektivität allein auf Basis der relativen Energien der radikalischen Intermediate nicht getroffen werden.

### 3.2.4 Anwendung der Methode auf unbekannte Oxidationsprodukte

Das bereits erwähnte Oxidationsprodukt von Limonen **60** wurde durch die entwickelte Methode mittels GC/DD-FTIR identifiziert. Die Simulation des anderen Konstitutionsisomers **61** stimmt visuell deutlich schlechter mit dem experimentellen Spektrum überein (Abbildung 3.18). Aufgrund der Drehbarkeit der Seitenkette wurden bei **60** sechs und bei **61** fünf Konformere für die Rechnung verwendet.

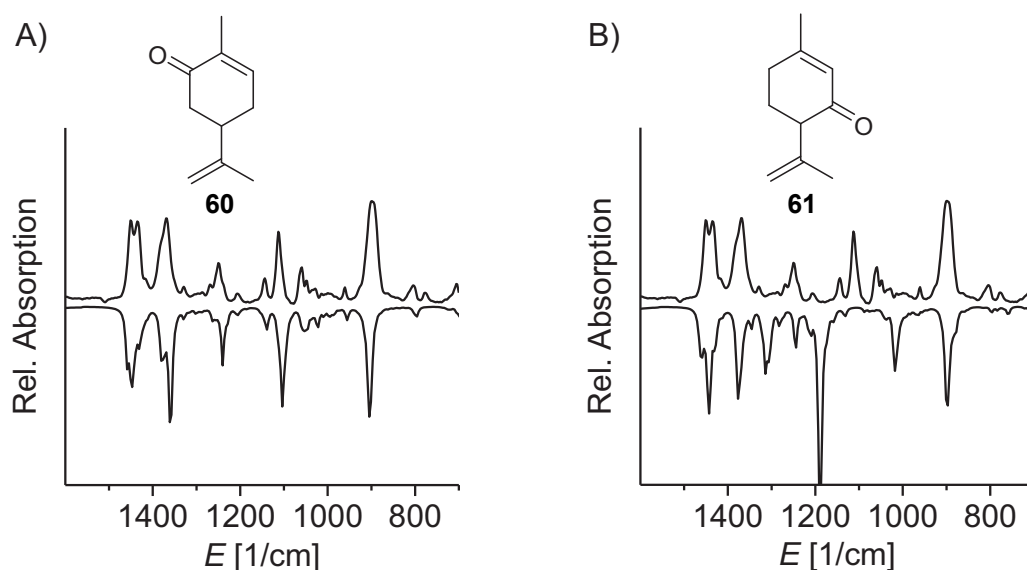
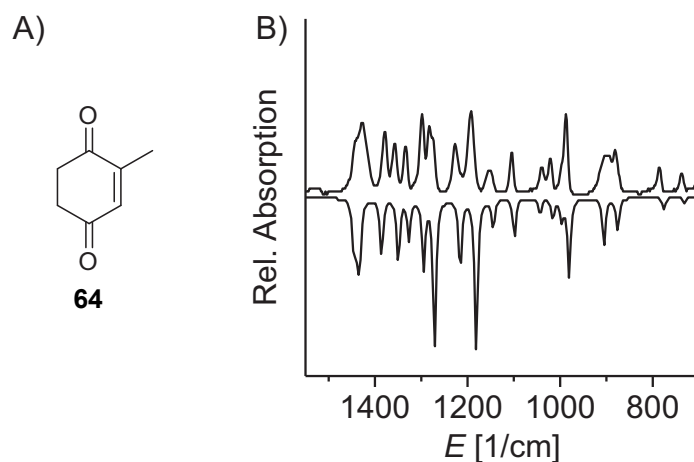


Abbildung 3.18: Gemessenes IR-Spektrum des Oxidationsprodukts von Limonen mit positivem Vorzeichen und mit negativem Vorzeichen die jeweiligen Simulationen für die Verbindungen A) **60** und B) **61**.

Bei der erneuten Umsetzung von 3-Methylcyclohex-2-enon (**52**) wurde ein Produkt mit einer um 14 Dalton erhöhten Masse erhalten. Eine naheliegende Annahme ist die erneute Oxidation in allylischer Position zum Dion **64**. Diese Hypothese konnte durch eine IR-Analyse und Simulation bestätigt werden (Abbildung 3.5).



Schema 3.5: A) Struktur des Dions **64** und B) direkter Vergleich des experimentellen IR-Spektrums (positives Vorzeichen) und der Simulation (negatives Vorzeichen) von **64**.

Die Kombination von GC/DD-FTIR und DFT-Simulationen eignet sich folglich hervorragend für die Identifizierung von Konstitutionsisomeren aus allylischen Oxidationsreaktionen. Die Übereinstimmung der Fingerprint-Bereiche der betrachteten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone mit den Rechnungen auf B3PW91-D/6-311G(2d,2p)-Niveau ist exzellent und ermöglicht Strukturzuordnungen auch in Fällen, in denen GC/MS-Analysen kein eindeutiges Ergebnis liefern.



### 3.3 Bicyclische Lactone aus *Salinispora*-Bakterien

#### 3.3.1 Die Gattung *Salinispora*

Die marinen *Salinispora*-Bakterien finden sich in Sedimenten in tropischen und subtropischen Bereichen der Ozeane.<sup>[121]</sup> Die Gattung *Salinispora* ist unterteilt in die drei Spezies *arenicola*, *pacifica* und *tropica*, wobei in letzter Zeit Zweifel an dieser Einteilung aufgekommen sind.<sup>[122]</sup> Jensen und Mitarbeiter schlagen inzwischen 10 Arten vor. Obwohl deren Arbeit noch nicht veröffentlicht wurde, werden im nachfolgenden Kapitel bereits die neuen Bezeichnungen benutzt, da auf diesem Gebiet eine enge Kooperation mit diesem Arbeitskreis besteht.

In der Vergangenheit wurden bereits eine Reihe von flüchtigen und nicht-flüchtigen Verbindungen aus *Salinispora* identifiziert. Manche dieser Naturstoffe zeigen vielversprechende Bioaktivitäten wie das Proteasom-inhibierende Salinosporamid A (**65**)<sup>[123,124]</sup> und das anti-Malaria-aktive Salinipostin A (**66**) (Abbildung 3.19).<sup>[125]</sup> Unter den bereits entdeckten VOCs aus *Salinispora*-Bakterien befanden sich gesättigte und ungesättigte Alkohole, Ketone, Ester, Lactone und viele mehr.<sup>[126]</sup>

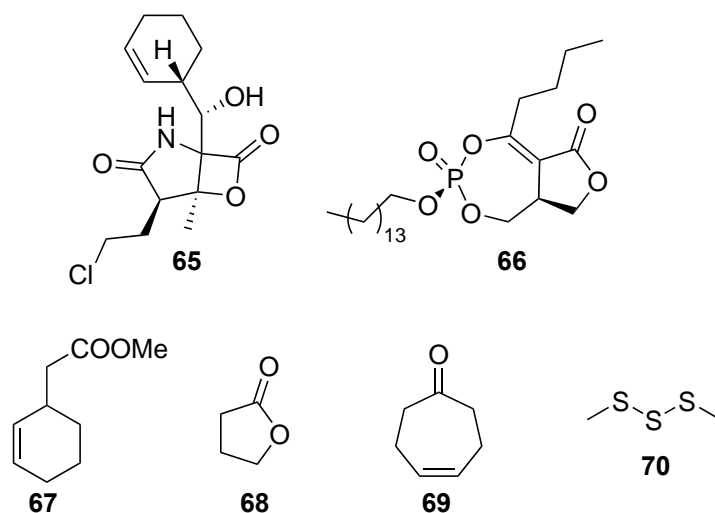


Abbildung 3.19: Strukturformeln der von *Salinispora*-Bakterien produzierten Naturstoffe Salinosporamid A<sup>[123,124]</sup> (**65**) und Salinipostin A (**66**),<sup>[125]</sup> sowie eine Auswahl von VOCs.<sup>[126]</sup>

Noch immer konnten viele dieser flüchtigen Verbindungen nicht identifiziert werden. Hierfür verantwortlich sind zum einen die sehr komplexen Gemische, die aus den Headspace-Extraktionen erhalten werden, und zum anderen die niedrigen Konzentra-

tionen der einzelnen Komponenten. Diese beiden Faktoren machen Standardverfahren der Strukturaufklärung, wie NMR-Spektroskopie, unmöglich. Die Kombination von GC/MS und GC/DD-FTIR bietet nun die Möglichkeit, zusätzliche Strukturinformation über flüchtige Verbindungen aus *Salinispora* zu erhalten, die mit GC/MS allein nicht aufgeklärt werden konnten.

### 3.3.2 Aufklärung der Leitstruktur

Besonderes Interesse erweckten die drei unbekannten Verbindungen **A-C** (Abbildung 3.20), die von *Groenhagen* in CLSA Extrakten von *Salinispora arenicola* CNQ-748 gefunden wurden.<sup>[127]</sup> Diese zeigten in GC/MS-Analysen die gleichen, typischen Fragmentationen bei  $m/z$  122 und  $m/z$  140. Die Strukturaufklärung wurde zuerst anhand von Verbindung **B** durchgeführt, da diese in der höchsten Konzentration vorlag.

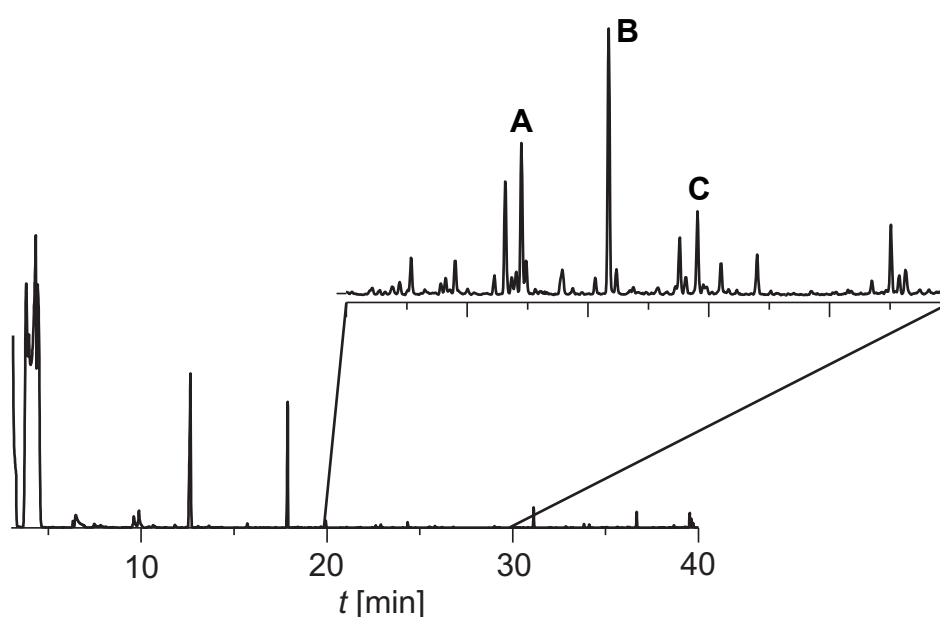


Abbildung 3.20: Totalionenstrom-Chromatogramm (TIC) eines CLSA-Extrakts von *Salinispora arenicola* CNQ-748.

HR-MS lieferte die Summenformel  $C_{10}H_{14}O_3$ , folglich beinhaltet Verbindung **B** vier Doppelbindungsäquivalente (DBE). Aus dem zugehörigen Massenspektrum ließ sich leicht erkennen, dass eine Pentanoylgruppe in der Struktur vorhanden ist (Abbildung 3.21 A). Die Fragmentationen  $m/z$  140 und 122 lassen sich durch eine McLafferty Umlagerung am Keton und nachfolgende Abspaltung von Wasser erklären (Abbildung 3.21 B).

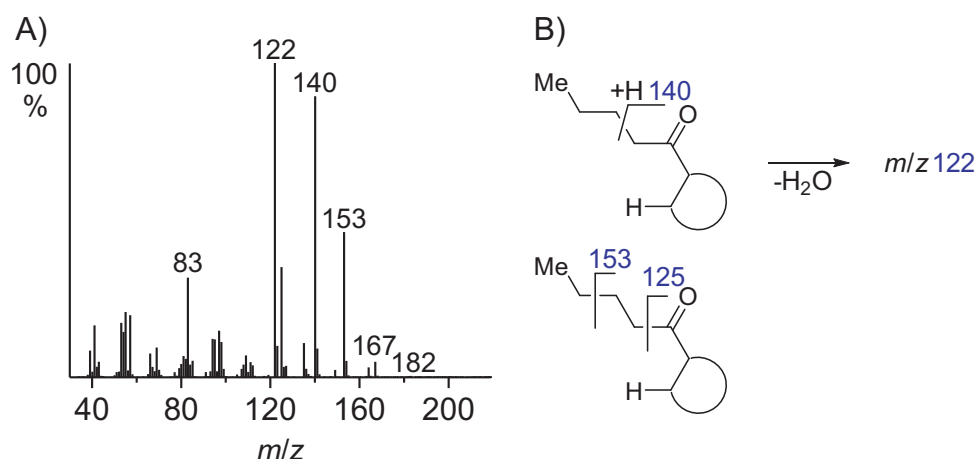


Abbildung 3.21: A) Massenspektrum der unbekannten Verbindung **B** aus *Salinispora arenicola* CNQ-748; B) postulierte Fragmentierung von Verbindung **B**.

Das Fragment bei  $m/z$  125 resultiert aus einer  $\alpha$ -Carbonylsplattung und das Fragment bei  $m/z$  153 aus einem  $\gamma$ -Bruch in der Alkylkette. Weitere Strukturinformation konnte aus dem Massenspektrum nicht erhalten werden, eine Aufklärung der Molekülstruktur auf Basis dieser Informationen war nicht ohne Weiteres möglich.

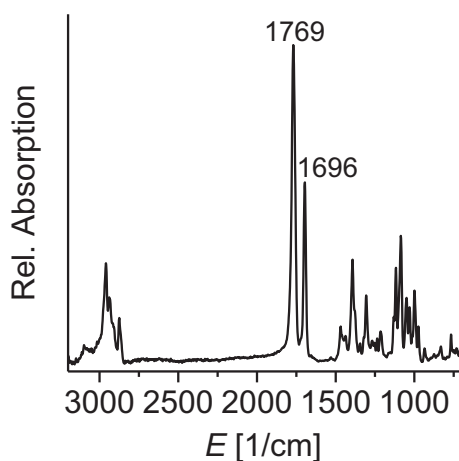


Abbildung 3.22: Experimentelles IR-Spektrum des Naturstoffs **B**.

Um die Struktur dennoch aufzuklären, wurde eine GC/DD-FTIR-Analyse durchgeführt. Das erhaltene Infrarotspektrum offenbarte zwei unterschiedliche C-O-Doppelbindungsstretschwingungen bei 1696 bzw. 1769  $cm^{-1}$  (Abbildung 3.22). Die Schwingungen können einem Keton (1696  $cm^{-1}$ ) und einem Ester (1769  $cm^{-1}$ ) zugeordnet werden. Die

hohe Energie der zweiten Schwingung lässt auf ein  $\gamma$ -Lacton schließen, da die Ringspannung des Systems die C-O-Streckschwingung zu höheren Energien verschiebt.<sup>[128]</sup> Somit sind drei DBE für Ringe und Doppelbindungen vergeben.

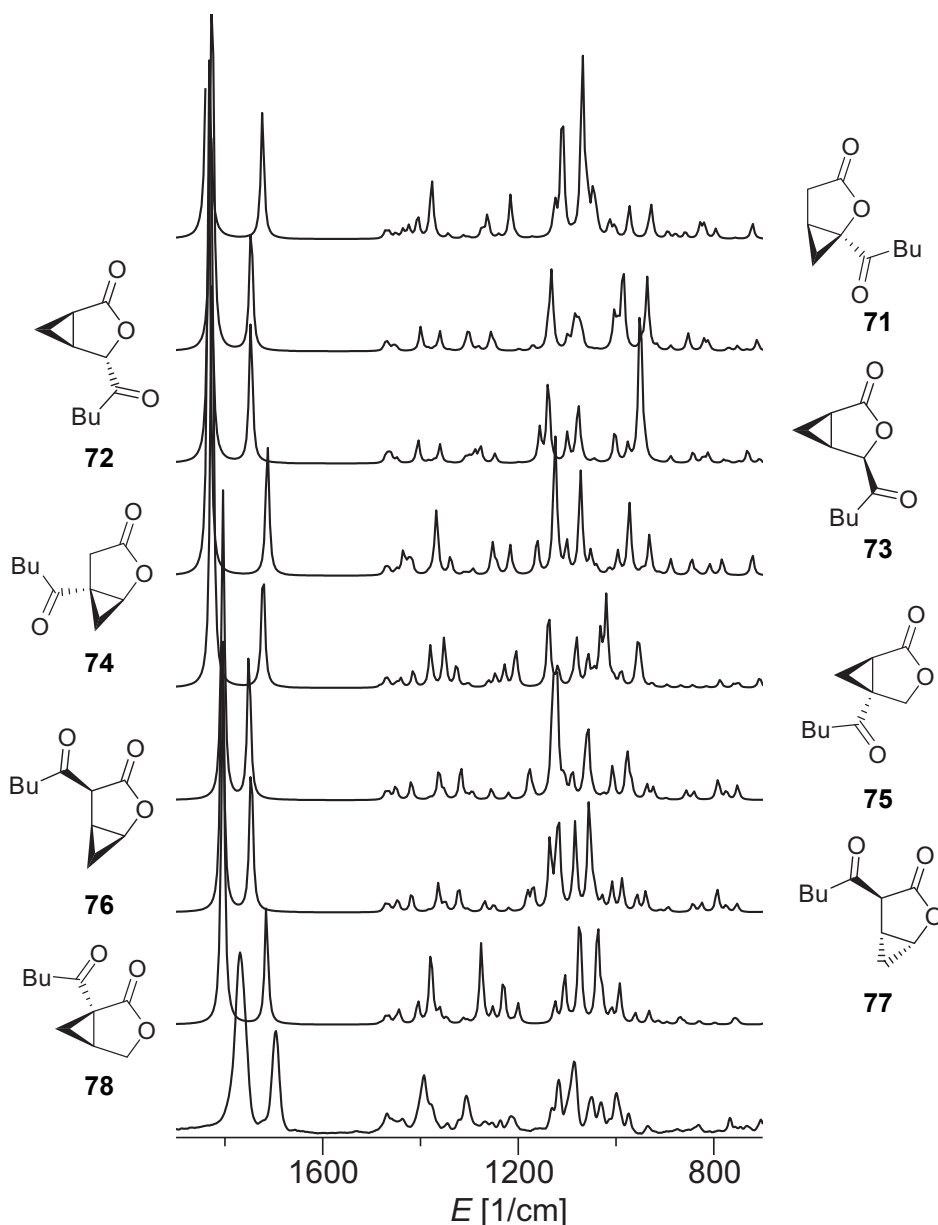


Abbildung 3.23: Experimentelles IR-Spektrum (unten) des Naturstoffs **B** und mit B3LYP-D/6-311G(d,p) simulierte IR-Spektren der jeweiligen nebenstehenden Strukturen, basierend auf deren energetisch günstigsten Konformeren, ermittelt mit MMFF94.

Die ursprünglich erwartete C-C-Doppelbindung findet sich jedoch nicht im IR-Spektrum, obwohl sie mit hoher Wahrscheinlichkeit detektierbar sein sollte, etwa anhand ihrer C-C-Streckschwingung im Bereich 1620 bis 1680  $\text{cm}^{-1}$ . Somit muss ein weiterer Ring

Teil der Struktur sein. Mit diesen Beschränkungen der Summenformel ist es möglich, ein Bicyclo[3.1.0]-System aufzubauen. Dieses System lässt jedoch noch immer einige isomere Strukturen zu. Um eines dieser Isomere für die Synthese zu priorisieren, wurden die IR-Spektren dieser Isomere simuliert (Abbildung 3.23, **78-71**). Hierfür wurde im ersten Schritt das jeweils energieärmste Konformer mit einer Kraftfeldmethode (MMFF94)<sup>[70]</sup> bestimmt. Die Startkonfigurationen der jeweiligen Optimierungen wurden zufallsbasiert durch einen hybriden Monte-Carlo *Low frequency mode*-Algorithmus<sup>[73]</sup> festgelegt. Die so erhaltenen Strukturen wurden mit Dichtefunktionaltheorie-Methoden geometrieoptimiert und für Frequenzrechnungen mit der gleichen Methode verwendet. Aufgrund einer bekanntermaßen guten Leistung in der Frequenzrechnung wurde B3LYP-D/6-311G(d,p) als DFT-Methode gewählt.<sup>[106]</sup>

Die deutliche Abweichung der Carbonyl-Bandenlage erklärt sich aus einem entscheidenden Unterschied zwischen Infrarotspektroskopie in der Gas- und kondensierten Phase. In der kondensierten Phase kommt es durch Interaktion mit dem elektrischen Feld der Umgebung zum sogenannten Stark-Effekt (*Vibrational Stark Effect*, VSE).<sup>[129]</sup> Das erwähnte elektrische Feld entsteht durch die Anordnung der Moleküle umeinander und ihre Orientierung aufgrund der intermolekularen Wechselwirkungen. In einer realen Bindung haben der Grundzustand und der erste angeregte Zustand einer Carbonyl-Schwingung unterschiedliche Dipolmomente, weswegen die beiden Zustände in unterschiedlichem Ausmaß im externen Feld destabilisiert werden.<sup>[130,131]</sup> Infolgedessen ändert sich der Abstand der beiden Schwingungs-Niveaus und damit die absorbierte Wellenlänge. Der Energieunterschied der Carbonylbanden zwischen Gasphase und kondensierter Phase liegt im Bereich von 10-20 cm<sup>-1</sup>.<sup>[132]</sup>

Durch detaillierten visuellen Vergleich der Simulationen mit dem experimentellen Spektrum wurde **78** als favorisierte Struktur identifiziert. Nur die Simulation von Struktur **78** bietet im gesamten Fingerprintbereich eine gute Übereinstimmung von Bandenlage und Intensitäten.

Um eine größere Sicherheit in der Zuordnung zu erhalten, wurde das IR-Spektrum von Struktur **78** im nächsten Schritt detaillierter simuliert. Da in einem realen System nicht nur das energetisch günstigste Konformer vorliegt, sondern viele Konformere gleichzeitig populiert sind, entspricht ein experimentelles IR-Spektrum immer einem Boltzmann-gewichteten Spektrum aller Konformere. Um realistische Spektren zu erhalten, wurden alle Konformere innerhalb eines Energiefensters von 12.5 kJ/mol aus der Konformationsanalyse entnommen und einzeln mit DFT-Methoden optimiert.<sup>[68]</sup> So wurde auch im Falle von Struktur **78** verfahren. Die Konformationsanalyse wurde wieder mit MMFF94 durchgeführt. Die initiale Optimierung der Struktur erfolgte mit B3LYP-D/6-31G(d), eine weitere Verfeinerung der Geometrien wurde durch Optimierung mit B3LYP-D/6-311G(d,p) erreicht. Mit dieser Methode wurde auch die Frequenzrechnung vorgenommen. Abschließend führte eine Boltzmann-Gewichtung der erhaltenen Simulationen, basierend auf den berechneten Totalenergien der Konformere, zum detaillierten simulierten IR-Spektrum (Abbildung 3.24). Aufgrund der guten Übereinstimmung von Experiment und Simulation wurde das Lacton **78** für die Synthese priorisiert.

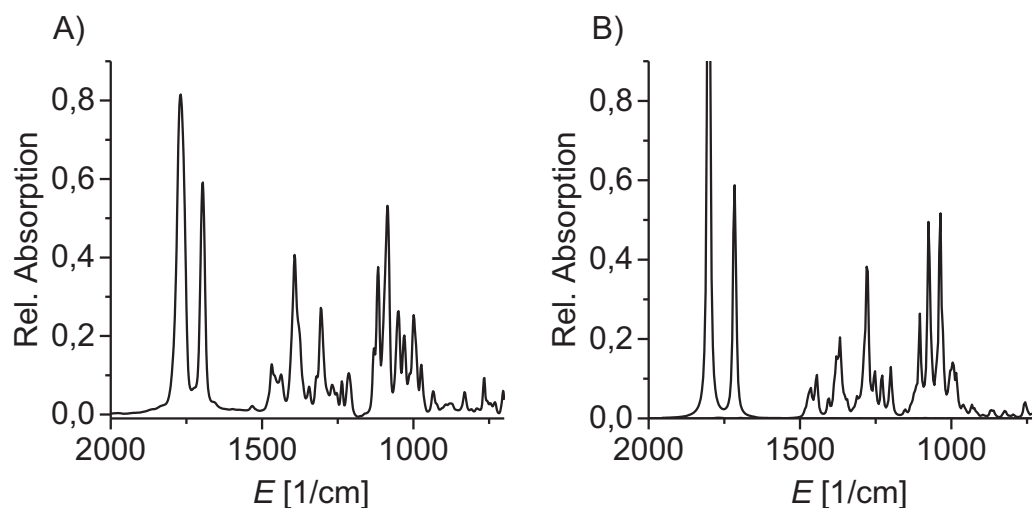


Abbildung 3.24: A) Experimentelles und B) simuliertes IR-Spektrum von Verbindung **78**.

Zuvor wurde jedoch der Versuch eines Computer-gestützten Vergleichs unternommen. Eine große Hürde für die objektive Vergleichbarkeit von simulierten und experimentellen Spektren liegt im visuellen Vergleich begründet. Deswegen wurden die Spektren aus Abbildung 3.23 mit Hilfe eines Korrelationsalgorithmus der *GRAMS-Suite*<sup>[133]</sup> auf ihre Ähnlichkeit zum Spektrum von Naturstoff **B** geprüft (Tabelle 3.4).

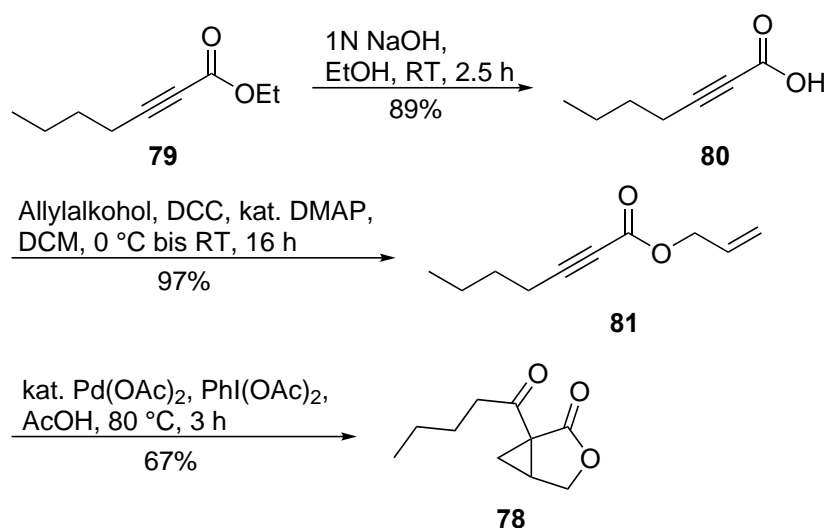
Tabelle 3.4: HQI-Werte für die simulierten Spektren der Strukturen **71-78** bei Vergleich mit dem experimentellen IR-Spektrum von Naturstoff **B**.

Struktur	HQI
<b>78<sup>a</sup></b>	0.980296
<b>78</b>	0.985995
<b>77</b>	0.993609
<b>73</b>	0.994979
<b>74</b>	0.996043
<b>71</b>	0.997056
<b>72</b>	0.998313
<b>76</b>	0.999972
<b>75</b>	1.000000

<sup>a</sup> Boltzmann-gewichtetes Spektrum von 12 Konformeren.

Details zur Vorgehensweise finden sich im Anhang dieser Arbeit in Abschnitt 7.0.1. Die Simulation mit dem niedrigsten *Hit Quality Index* (HQI) ist dem experimentellen Spektrum laut Algorithmus am ähnlichsten. Obwohl Struktur **78** auch hier die beste Wertung erhielt, wurden zwei Probleme der Vorgehensweise deutlich, die die Aussagekraft dieses Tests stark einschränken. Erstens reagiert der Algorithmus, der für den Vergleich zweier experimenteller Spektren entwickelt wurde, deutlich zu empfindlich auf Abweichungen der Spektren, wodurch alle Simulationen eine niedrige Bewertung erhalten. Zweitens wurden die Simulationen empirisch skaliert und nicht auf Basis ihrer Bewertung durch den Algorithmus. Für eine reproduzierbare, objektive Bewertung werden somit zum einen ein Bewertungsschema mit gelockerten Kriterien benötigt und zum anderen ein Algorithmus, der in gewissen Grenzen verschiedene Skalierungsfaktoren für die X- und Y-Achse prüft, um schließlich die höchstmögliche Wertung für jedes simulierte Spektrum zu gewährleisten.

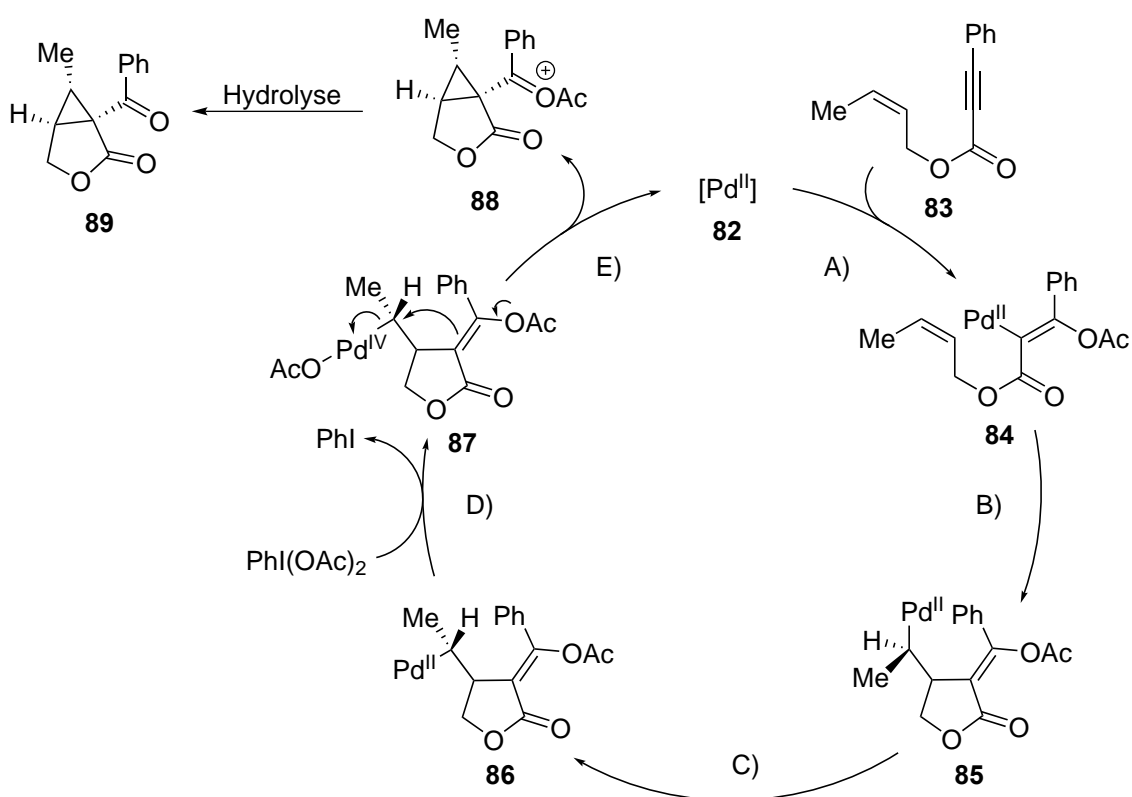
Die Synthese des in Verbindung **78** vorhandenen 3-Oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on Motivs wurde bereits in der Literatur beschrieben. Die verwendete Palladium-katalysierte Zyklisierung von Eninestern wurde 2007 von den Gruppen um *Tse*<sup>[134]</sup> und *Sanford*<sup>[135]</sup> unabhängig voneinander entwickelt und veröffentlicht. Um ein geeignetes Substrat zu erhalten, wurde der kommerziell erhältliche Ester **79** im ersten Schritt mit Natronlauge zur freien Säure **80** verseift. Diese wurde anschließend mit 98% Ausbeute durch eine *Steglich*-Veresterung mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und Allylkohol zum Allylester **81** umgesetzt (Schema 3.6). Die abschließende Palladium-katalysierte Zyklisierung unter oxidativen Bedingungen nach *Sanford et al.*<sup>[135]</sup> mit Palladiumacetat und Diacetoxyiodbenzol (PIDA) lieferte das bicyclische Lacton **78** in 67% Ausbeute.



Schema 3.6: Racemische Synthese des Lactons **78** durch Palladium-katalysierte Zyklisierung eines Eninesters nach *Sanford* und Mitarbeitern.<sup>[135]</sup>



*Sanford* und Mitarbeiter postulierten, basierend auf den erhaltenen Nebenprodukten, den in Schema 3.7 gezeigten Mechanismus.<sup>[135]</sup> Nach der initialen Acetoxypalladierung der C-C-Dreifachbindung erfolgt eine intramolekulare Olefin-Insertion (Schema 3.7, A-B). Eine  $\sigma$ -Bindungsrotation und die Oxidation des Palladium-(II)-Zentrums zu einer Palladium-(IV)-Spezies ermöglicht schließlich die  $S_N2$ -Substitution des Palladiumzentrums durch die elektronenreiche Doppelbindung (Schema 3.7, C-E). Das so generierte Produkt **88** wird in der Aufarbeitung hydrolysiert, um die Zielverbindung **89** zu erhalten.



Schema 3.7: Postulierter Katalysezyklus für die verwendete Zyklisierungsreaktion.<sup>[135]</sup>

Ein Vergleich der synthetischen Verbindung **78** und Naturstoff **B** mittels GC/MS und GC/DD-FTIR zeigt deutlich die Identität der beiden Verbindungen. Sowohl Massenspektren und Infrarotspektren als auch Retentionsindizes stimmen überein (Abbildung 3.25). Das bicyclische Lacton **78** wurde nach seinem Produzenten und seinem Retentionsindex zwischen den Naturstoffen **A** und **C** Salinilacton **B** getauft.

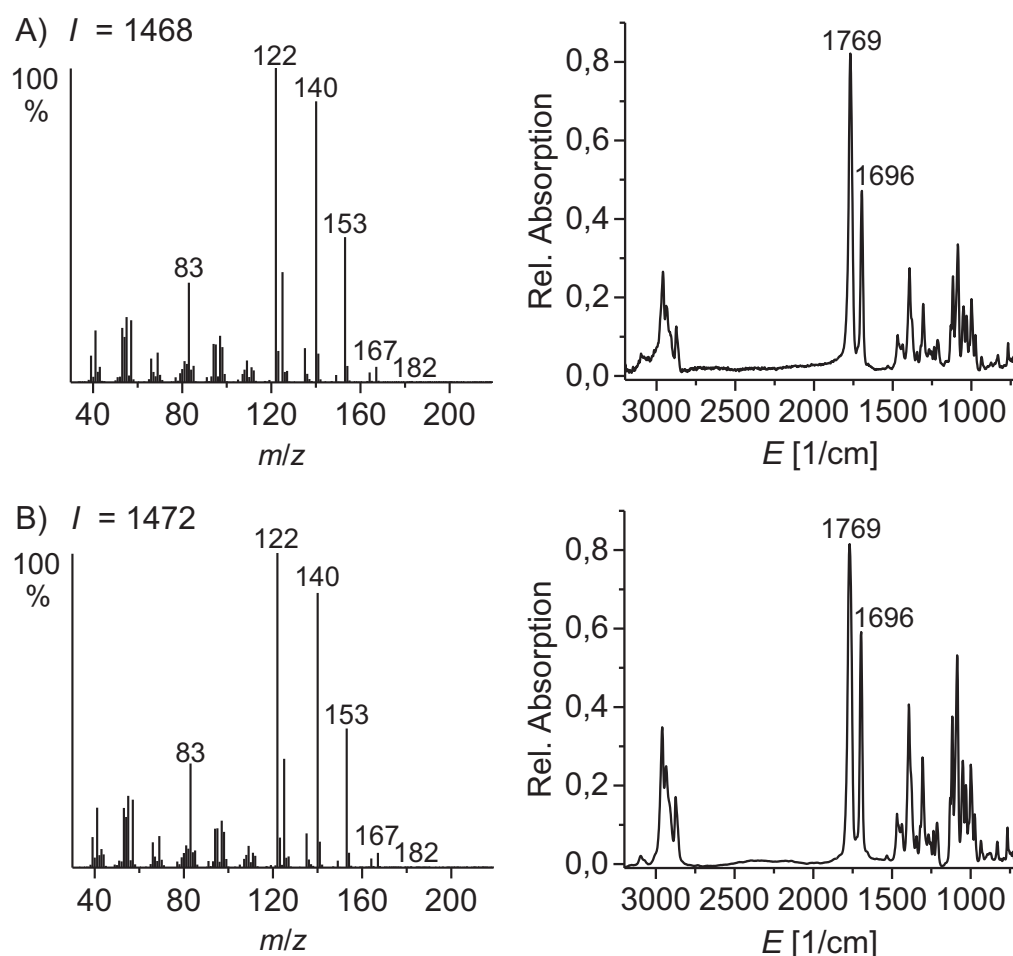


Abbildung 3.25: Gegenüberstellung der Massen- und Infrarotspektren von A) Naturstoff **B** und B) Syntheseprodukt **78**. I: Gaschromatographischer Retentionsindex.

### 3.3.3 Strukturaufklärung natürlich vorkommender Derivate durch Synthese

Durch die gezielte Suche nach den charakteristischen Fragmentionen  $m/z$  140 und 122 in CLSA-Extrakten von *Salinispora arenicola* CNS-205 konnten, zusätzlich zu den Naturstoffen **A**, **B** und **C**, drei weitere potentielle Salinilactone identifiziert werden. Außerdem wurden zwei leichtere Homologe gefunden, die Kandidaten **90** und **91**, deren Massenspektren sich deutlich von den anderen Verbindungen unterscheiden, da aufgrund der Länge ihrer Seitenketten keine McLafferty-Umlagerung ablaufen kann. Folglich fehlen die beiden charakteristischen Ionen, die für die Identifizierung der anderen Kandidaten herangezogen wurden. Stattdessen zeigen **90** und **91** prominente Ionen

bei  $m/z$  125 aus der  $\alpha$ -Carbonylspaltung und  $[M^+ - 18]$  Fragmentationen bei  $m/z$  136 bzw. 150 aus der Abspaltung von Wasser. Für die Suche nach weiteren Lactonen musste die Extraktionszeit auf 48 h erhöht werden, da manche der Verbindungen in extrem niedrigen Konzentrationen vorlagen. *Salinispora arenicola* CNS-205 wurde untersucht, da dieser Stamm hohe Konzentrationen der unbekannten Verbindungen produziert. Basierend auf den beobachteten Alkylkettenfragmentierungen und den jeweiligen Retentionsindizes wurden die Strukturen **90-97** vorgeschlagen (Abbildung 3.26). Im Fall des Naturstoffs mit Isohexyl-Seitenkette war die Lage der Methylverzweigung nicht sicher anhand des Massenspektrums festzulegen und erforderte somit einen exakten Vergleich der Retentionsindizes der synthetischen Verbindungen **96** und **97** mit dem Naturstoff.

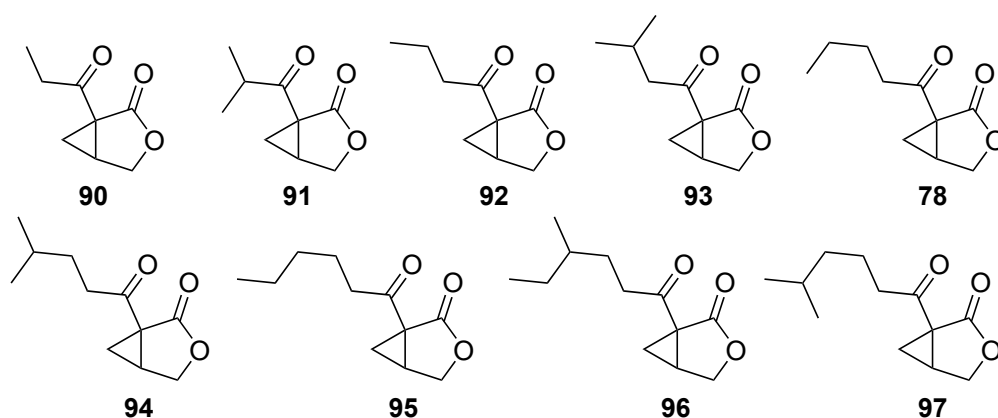
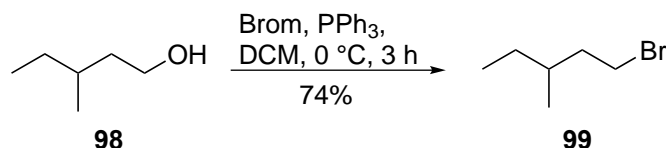


Abbildung 3.26: Aufstellung der synthetisierten 3-Oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one.

Diese Kandidaten wurden ebenfalls über die bereits besprochene Palladium-katalysierte Zyklisierung hergestellt. Die Syntheserouten der einzelnen Kandidaten begannen an unterschiedlichen Punkten, je nach kommerzieller Verfügbarkeit der Edukte. Die längsten Routen erforderten die verzweigten langkettigen Kandidaten **96** und **97**.

Für die Herstellung dieser Isohexylderivate wurden die entsprechenden Alkine **101** und **102** aus den korrespondierenden Bromiden bzw. Alkoholen aufgebaut. Die Synthese des Bromids **99** gelang mit Triphenylphosphin und Brom in 74% Ausbeute (Schema 3.8).<sup>[136]</sup>



Schema 3.8: Synthese des Bromids **99**.

Die Substitution der Bromide mit Lithiumacetylid verlief weniger optimal, was auf die Flüchtigkeit der Alkine **101** und **102** zurückzuführen ist. Die Isolierung dieser Verbindungen konnte erst durch die Verwendung von DMSO als Lösungsmittel und abschließende Destillation der reinen Alkine erreicht werden, da die Verwendung anderer Lösungsmittel stets zu Schwierigkeiten bei den Konzentrierungsschritten führte (Tabelle 3.5).<sup>[137]</sup>

Tabelle 3.5: Synthese der Alkine **101** und **102** durch Substitution der Bromide mit Lithiumacetylid.

			$\text{R-Br} \xrightarrow[\text{DMSO, 0 } ^\circ\text{C bis RT, 4 h}]{\text{Lithiumacetylid, kat. NaI}}$	$\text{R-C}\equiv\text{C-H}$	
		<b>99-100</b>		<b>101-102</b>	
Eintrag	R	Edukt	Produkt	Ausbeute [%]	
1	3-Methylpentyl	<b>99</b>	<b>101</b>	42	
2	4-Methylpentyl	<b>100</b>	<b>102</b>	64	

Die Alkensäuren **106-110** wurden aus den terminalen Alkinen durch Lithiierung mit *n*-Butyllithium, Abfangen der Lithiumspezies mit Kohlenstoffdioxid und wässrige Aufarbeitung gewonnen (Tabelle 3.6).<sup>[138]</sup> Diese Carboxylierungsreaktion lieferte zuverlässig gute bis sehr gute Ausbeuten der Alkensäuren. Für die Synthese der Verbindungen **90**, **92** und **95** konnten die benötigten 2-Alkensäuren kommerziell erhalten werden.

Tabelle 3.6: Synthese der Alkensäuren **106-110** durch Carboxylierung der terminalen Alkine **101-105**.

$$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow[-78\text{ }^{\circ}\text{C bis } 0\text{ }^{\circ}\text{C, 1 h}]{n\text{-BuLi, CO}_2, \text{THF}} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$$

**101-105** **106-110**

Eintrag	R	Edukt	Produkt	Ausbeute [%]
1	3-Methylpentyl	<b>101</b>	<b>106</b>	92
2	4-Methylpentyl	<b>102</b>	<b>107</b>	95
3	1-Methylethyl	<b>103</b>	<b>108</b>	90
4	2-Methylpropyl	<b>104</b>	<b>109</b>	90
5	3-Methylbutyl	<b>105</b>	<b>110</b>	79

Die bereits verwendete *Steglich*-Veresterung mit DCC und DMAP führte zu den Alkensäureallylestern **114-121** mit Ausbeuten zwischen 79% und 94%.<sup>[139]</sup> Eine Ausnahme bildet Ester **114** mit 53% Ausbeute. Hier erfolgte die Aktivierung der Carbonsäure mit EDC anstelle von DCC, womit zwar eine einfachere Aufarbeitung erreicht werden konnte, die Reaktion jedoch deutlich an Effizienz verlor (Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Synthese der Ester **114-121** durch *Steglich*-Veresterung mit Allylalkohol.

$$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{OH} \xrightarrow[\text{kat. DMAP, DCM, RT, 16 h}]{\text{Allylalkohol, DCC od. EDC}} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH=CH}_2$$

**106-113** **114-121**

Eintrag	R	Edukt	Produkt	Ausbeute [%]
1	3-Methylpentyl	<b>106</b>	<b>114</b>	53
2	4-Methylpentyl	<b>107</b>	<b>115</b>	79
3	1-Methylethyl	<b>108</b>	<b>116</b>	89
4	2-Methylpropyl	<b>109</b>	<b>117</b>	94
5	3-Methylbutyl	<b>110</b>	<b>118</b>	80
6	Ethyl	<b>111</b>	<b>119</b>	92
7	<i>n</i> -Propyl	<b>112</b>	<b>120</b>	81
8	<i>n</i> -Pentyl	<b>113</b>	<b>121</b>	80

Die abschließende, Palladium-katalysierte Zyklisierung führte mit mäßigen bis guten Ausbeuten zu den bicyclischen Lactonen **90-97** (Tabelle 3.8).<sup>[135]</sup> Für gute Ausbeuten erwies sich eine Trocknung der als Lösungsmittel verwendeten Essigsäure über Essigsäureanhydrid als wichtig. Da Reste von Essigsäure teilweise die Chromatographiesäu-

le zusammen mit den Produkten durchlief, musste in manchen Fällen nach der Säulenchromatographie mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen werden, um die reinen Verbindungen isolieren zu können.

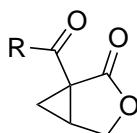
Tabelle 3.8: Umsetzung der Ester **114-121** durch Palladium-katalysierte Cyclisierung nach *Sanford et al.* zu den Naturstoffkandidaten **90-97**.<sup>[135]</sup>

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 
 $\xrightarrow[\text{AcOH, 80 } ^\circ\text{C, 3 h}]{\text{kat. Pd(OAc)}_2, \text{PIDA}}$ 
 $\text{R}-\text{C}_2\text{H}_2\text{C}_3\text{O}_2$

**114-121** **90-97**

Eintrag	R	Edukt	Produkt	Ausbeute [%]
1	Ethyl	<b>119</b>	<b>90</b>	56
2	1-Methylethyl	<b>116</b>	<b>91</b>	64
3	<i>n</i> -Propyl	<b>120</b>	<b>92</b>	75
4	2-Methylpropyl	<b>117</b>	<b>93</b>	58
5	3-Methylbutyl	<b>118</b>	<b>94</b>	84
6	<i>n</i> -Pentyl	<b>121</b>	<b>95</b>	86
7	3-Methylpentyl	<b>114</b>	<b>96</b>	53
8	4-Methylpentyl	<b>115</b>	<b>97</b>	49

Tabelle 3.9: Retentionsindizes der Syntheseprodukte **78, 90-97** und der Naturstoffe.



**78,90-97**

Eintrag	Name	Verbindung	R =	<i>I</i> nat/syn
1	Salinilacton D	<b>90</b>	Ethyl	1287/1285
2	Salinilacton E	<b>91</b>	1-Methylethyl	1315/1315
3	Salinilacton F	<b>92</b>	<i>n</i> -Propyl	1369/1368
4	Salinilacton A	<b>93</b>	2-Methylpropyl	1413/1410
5	Salinilacton B	<b>78</b>	<i>n</i> -Butyl	1472/1468
6	Salinilacton C	<b>94</b>	3-Methylbutyl	1528/1529
7	Salinilacton G	<b>95</b>	<i>n</i> -Pentyl	1566/1566
8	Salinilacton H	<b>96</b>	3-Methylpentyl	1634/1635
9		<b>97</b>	4-Methylpentyl	- /1629

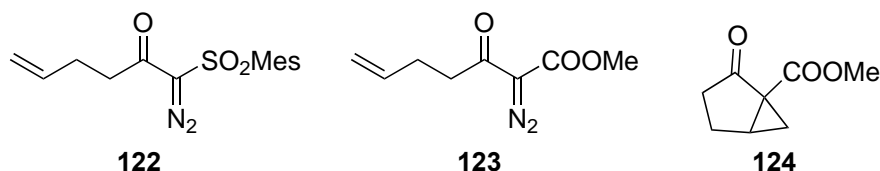
Durch die Gegenüberstellung der Massenspektren und Retentionsindizes der synthetisierten Verbindungen mit den in den Extrakten enthaltenen Naturstoffen konnten die

Lactone **90-96** als die gesuchten Verbindungen identifiziert werden (Tabelle 3.9). Somit wurden die acht Salinilactone A bis H identifiziert. Die Benennung erfolgte geordnet nach dem Zeitpunkt ihrer Entdeckung sowie ihren Retentionsindizes, da die drei Salinilactone A-C, als Hauptverbindungen, zuerst aufgeklärt und in einer Veröffentlichung erwähnt wurden. Eine Übersicht der Massenspektren aller in Tabelle 3.9 aufgeführten Salinilactone befindet sich im Anhang dieser Arbeit in Abschnitt 7.0.2.

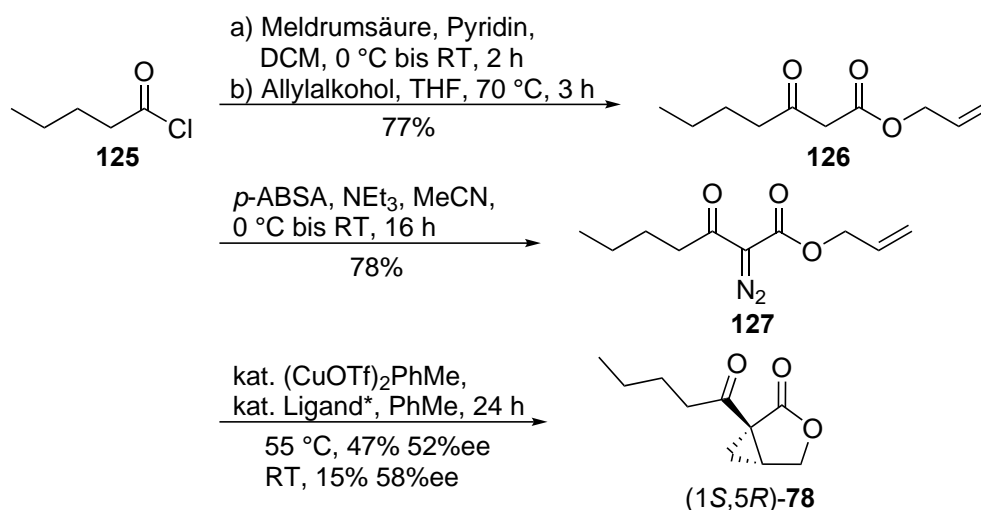
### 3.3.4 Asymmetrische Synthese von Salinilacton B

Der 3-Oxabicyclo[3.1.0]hexan-Kern besitzt zwei stereogene Zentren an den Brückenköpfen der beiden anellierten Ringe. Deren *cis*-Konfiguration ist durch den dreigliedrigen Ring vorgegeben. Somit stehen jeweils zwei Enantiomere zur Auswahl für die Konfiguration der entdeckten Naturstoffe. Um die Konfiguration der Brückenköpfe aufzuklären, wurde eine stereoselektive Synthese von Verbindung **78** unternommen. Eine Trennung des Racemats aus der Palladium-katalysierten Zyklisierung konnte im GC auf einer chiralen  $\beta$ -Hydrodex-Säule erreicht werden, womit eine Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse per GC-Analyse ermöglicht wurde.

Zwar existiert eine asymmetrische Variante der bereits für die Herstellung des Racemats angewandten Palladium-katalysierten Zyklisierung,<sup>[140]</sup> die Herstellung der benötigten enantiomerenreinen Spirobis(isoxazolin)-Liganden ist jedoch sehr aufwendig,<sup>[141]</sup> weshalb nach Alternativen gesucht wurde. Im Jahr 2003 berichteten *Nakada* und Mitarbeiter über eine asymmetrische intramolekulare Cyclopropanierung mit einem chiralen Bisoxazolin-Kupferkatalysator.<sup>[142]</sup> Als Substrat kamen  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -ketosulfone wie zum Beispiel **122** zum Einsatz, später wurde die Methodik auf  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -ketoester wie **123** ausgeweitet, was zur Synthese von 2-Oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-carboxylaten wie **124** führte (Abbildung 3.27).<sup>[143]</sup>

Abbildung 3.27: Von *Nakada et al.* untersuchte Verbindungen.<sup>[142,143]</sup>

Um nun das gewünschte 3-Oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (**78**) zu erhalten, musste dementsprechend der  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -ketoallylester **127** verwendet werden (Schema 3.9). Ausgehend von Pentansäurechlorid (**125**) wurde mit Meldrumsäure und Allylkohol der  $\beta$ -Ketoester **126** synthetisiert,<sup>[144,145]</sup> um im nächsten Schritt die benötigte Diazoverbindung **127** durch Diazotierung unter basischen Bedingungen mit 4-Acetamidobenzolsulfonylazid (*p*-ABSA) erhalten zu können.<sup>[146]</sup>



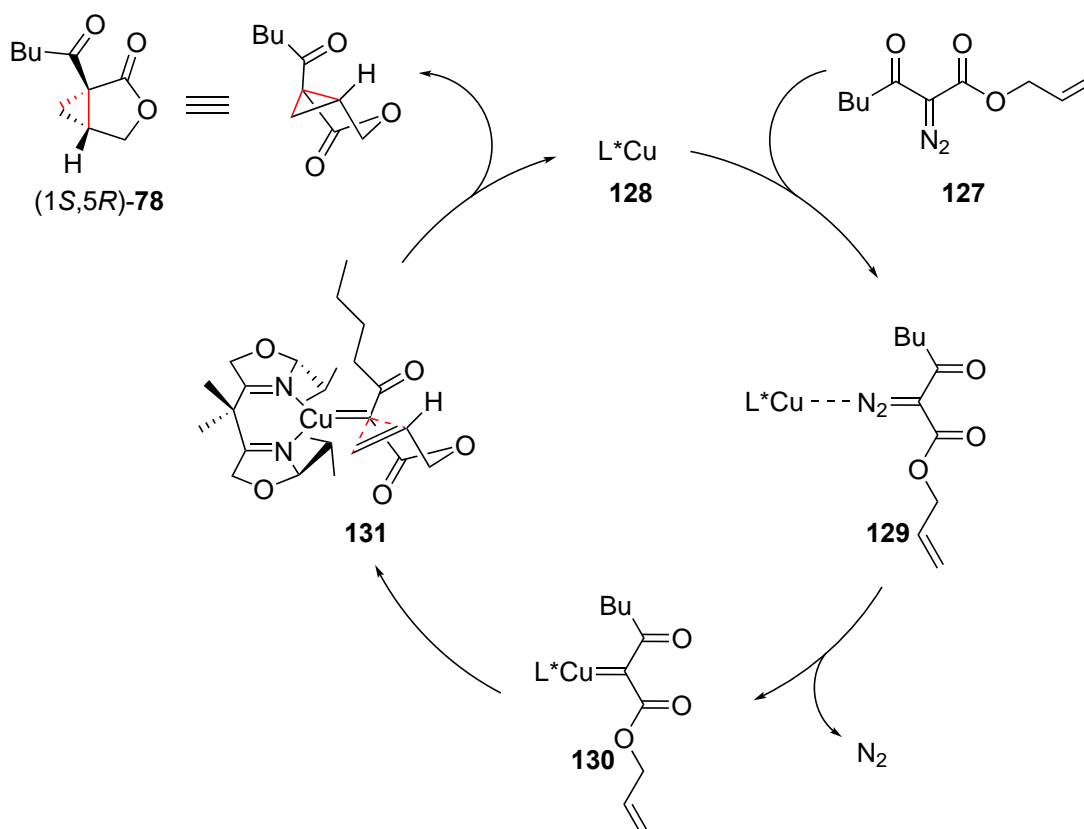
Schema 3.9: Asymmetrische Synthese des Lactons **78** durch Kupfer-katalysierte Zyklisierung der Diazoverbindung **127** nach *Nakada* und Mitarbeitern.<sup>[142,143]</sup> Ligand\*: 2,2-Bis((4*S*)-4-isopropylloxazolin)propan.

Im letzten Schritt wurde die asymmetrische intramolekulare Cyclopropanierung vorgenommen, was das Produkt (1*S*,5*R*)-**78** lieferte. Der unter den Standardbedingungen von *Nakada et al.* erreichte Enantiomerenüberschuss betrug 52%. Eine Absenkung der Reaktionstemperatur auf 25 °C führte zu einem Enantiomerenüberschuss von 58%, jedoch sank die Ausbeute deutlich auf 15% ab.

Die Cyclopropanierung verläuft über ein Kupfercarben, welche aus der Diazoverbindung **127** und einem Kupfer(I)-Komplex unter Freisetzung von Stickstoff gebildet wird (Abbildung 3.10).<sup>[143]</sup> Dem postulierten Übergangszustand **131** von *Nakada* und Mitar-



beitern zufolge müsste das Hauptenantiomer des Produkts (1*S*,5*R*)-konfiguriert sein. Die Stereoinduktion erfolgt durch den chiralen Bisoxazolin-Liganden, welcher dem offenkettigen Substrat durch sterische Wechselwirkungen mit den Isopropylgruppen die Konfiguration vorgibt, wodurch eines der möglichen Stereoisomere bevorzugt gebildet wird.



Schema 3.10: Katalysezyklus<sup>[147]</sup> und Übergangszustand für die Kupfer-katalysierte Cyclopropanierung des Substrats **127** nach Nakada und Mitarbeitern.<sup>[143]</sup>  
 $L^*$ : 2,2-Bis((4*S*)-4-isopropylloxazolin)propan.

Vor der Verwendung des erhaltenen scalemischen Gemischs für die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs musste die Konfiguration des erhaltenen Hauptenantiomers bestätigt werden, da diese Reaktion in der Literatur bisher nicht auf Substrate dieses Typs angewendet wurde. Hierfür wurden zum einen die Drehwerte des erhaltenen Gemischs und bekannter Verbindungen verglichen (Abbildung 3.28 B) und zum anderen ein ECD-Spektrum aufgenommen.

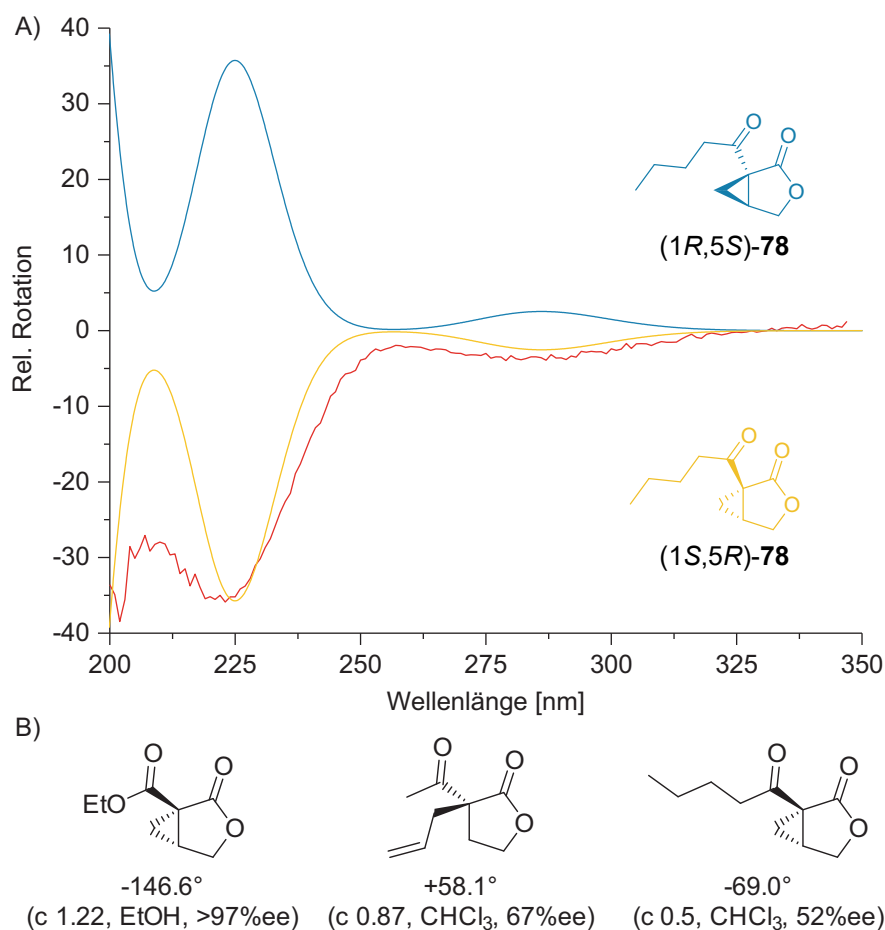


Abbildung 3.28: A) Simulierte ECD-Spektren der beiden gezeigten Strukturen (blau und gelb) sowie experimentelles ECD-Spektrum der scalemischen Mischung in *n*-Hexan (rot), B) Drehwerte verwandter Strukturen aus der Literatur und gemessener Drehwert des scalemischen Produkts **78**.<sup>[148,149]</sup>

Da sich die ECD-Spektren zweier Enantiomere verhalten wie Bild und Spiegelbild, kann durch Abgleich des experimentellen Spektrums mit einem simulierten ECD-Spektrum die absolute Konfiguration von Molekülen bestimmt werden (Abbildung 3.28 A).<sup>[68]</sup> Auch für diese Simulation wurden im ersten Schritt die energetisch-niedrigst liegenden Konformere mit einer Kraftfeldmethode (MMFF94) bestimmt. Alle Konformere innerhalb eines Energiefensters von 12.4 kJ/mol wurden mit DFT-Methoden (B3LYP-D/6-31G(d)) Geometrie-optimiert. Nach dem Löschen doppelt vorhandener Konformere wurde erneut mit B3LYP-D/6-311G(d,p) optimiert. Die Berechnung der ECD-Spektren erfolgte mit CAM-B3LYP-D/DGTZVP.<sup>[150]</sup> Da die ECD-Messung an einer Lösung in Hexan erfolgte, wurde bei allen Berechnungen ein Lösungsmittelmodell verwendet (IEFPCM (Heptan)). Durch den Vergleich von Simulation und Experiment konnte (1*S*,5*R*)-**78** als das Hauptenantiomer der vorliegenden Mischung identifiziert werden. Das Vorzeichen

des Drehwerts des Gemischs bestätigt diese Zuordnung. Es wurden mehrere Versuche unternommen, eine stärkere Anreicherung eines Enantiomers zu erreichen. *Nakada et al.* betrieben bereits umfangreiche Optimierungsstudien in Bezug auf den verwendeten chiralen Liganden.<sup>[151]</sup> Hierbei erreichten sie deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse als in der hier gezeigten Reaktion. Das verwendete Phenylsulfon **132** (Abbildung 3.29) der Autoren war jedoch sterisch wesentlich anspruchsvoller als die Diazoverbindung **127**.

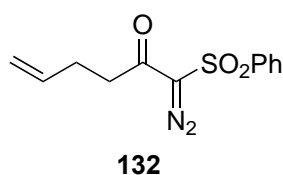
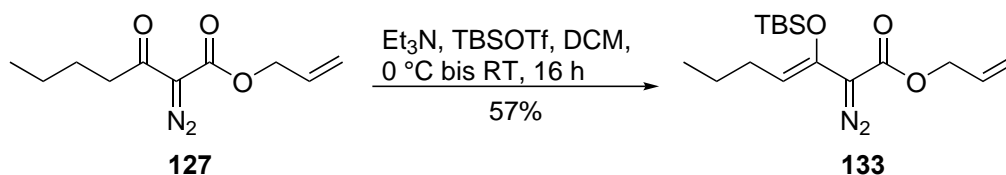


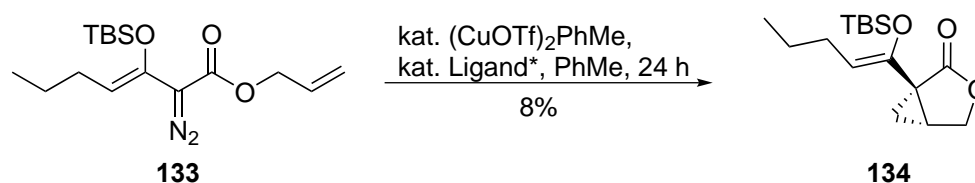
Abbildung 3.29: Das von *Nakada et al.* verwendete Phenylsulfon **132**.<sup>[151]</sup>

Desweiteren identifizierten *Nakada* und Mitarbeiter die Wechselwirkungen aromatischer Seitenketten im Rückgrat des Liganden mit dem Phenylring des Substrats als wichtigen Faktor für den erreichbaren Enantiomerenüberschuss. Dieser Argumentation folgend wurde auf ein ausführliches Ligandenscreening verzichtet, da keine aromatische Seitenkette in den verwendeten Substraten enthalten ist. Stattdessen wurde ein Versuch unternommen, die sterischen Eigenschaften des Edukts zu verändern. Da eine Derivatisierung der Alkylseitenkette aufgrund ihrer Inertheit nicht in Frage kam, wurde versucht, eine sperrige Silylgruppe an der Ketofunktionalität in das Molekül einzuführen (Schema 3.11).



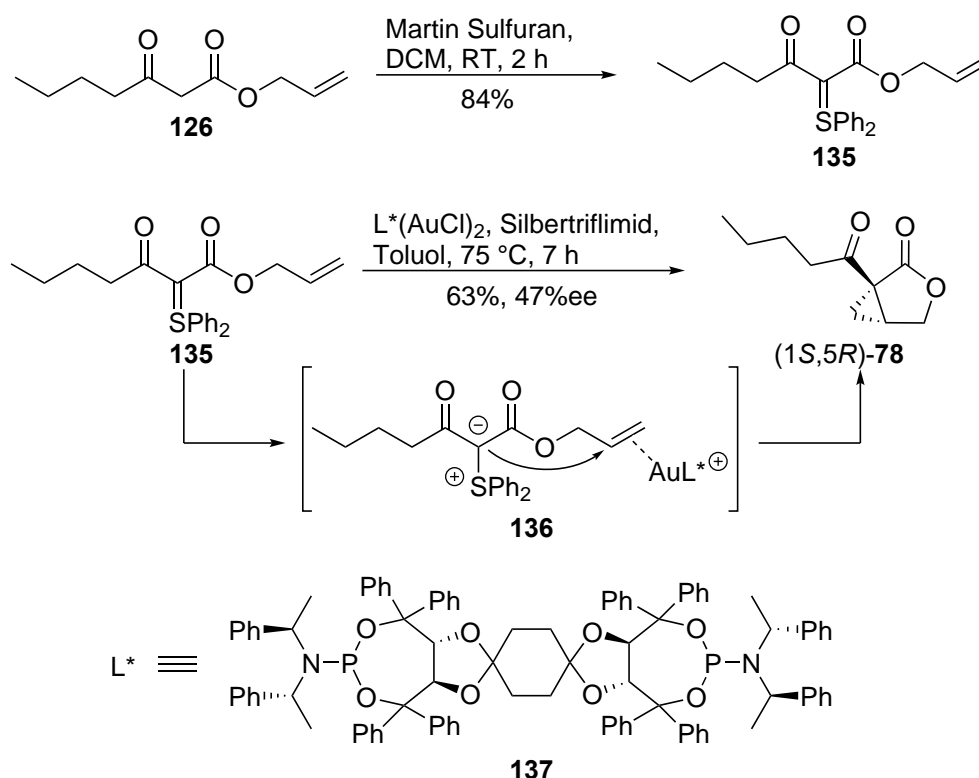
Schema 3.11: Synthese des silylierten Substrats **133** nach *Sun* und Mitarbeitern.<sup>[152]</sup> TBSOTf: Tributylsilyltriflat.

Die erhaltene Verbindung erwies sich als instabil gegenüber Säuren. Auf unbehandeltem Kieselgel erfolgte eine sofortige Zersetzung unter reger Stickstoffentwicklung. Erst die Deaktivierung des Kieselgels mit 2% Triethylamin in Pentan machte rasche Säulenchromatographie möglich. Das so dargestellte silylierte Substrat **133** wurde unter Standardbedingungen in der Kupfer-katalysierten intramolekularen Cyclopropanierung eingesetzt (Schema 3.12).<sup>[142,143]</sup> Tatsächlich gelang die Umsetzung, jedoch nur mit geringer Ausbeute, da eine Vielzahl an Nebenprodukten entstand. Leider handelte es sich beim Produkt um ein Racemat. Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses erfolgte nach einer Mikroreaktion zur Entschützung der Silylgruppe in einer Mischung aus Tetrahydrofuran, verdünnter Salzsäure und Wasser. Der Grund für die nicht erfolgte Stereoinduktion ist unklar, möglicherweise war die verwendete Schutzgruppe sterisch so anspruchsvoll, dass eine Koordination des Kupferkomplexes mit Bisoxazolin-Ligand nicht mehr möglich war. Dieser wenig erfolgversprechende Ansatz wurde schließlich nicht weiter verfolgt, da selbst bei Erreichen höherer Enantiomerenüberschüsse die Ausbeute von nur 8% nicht geeignet wäre, um größere Mengen des Produkts zu erzeugen.



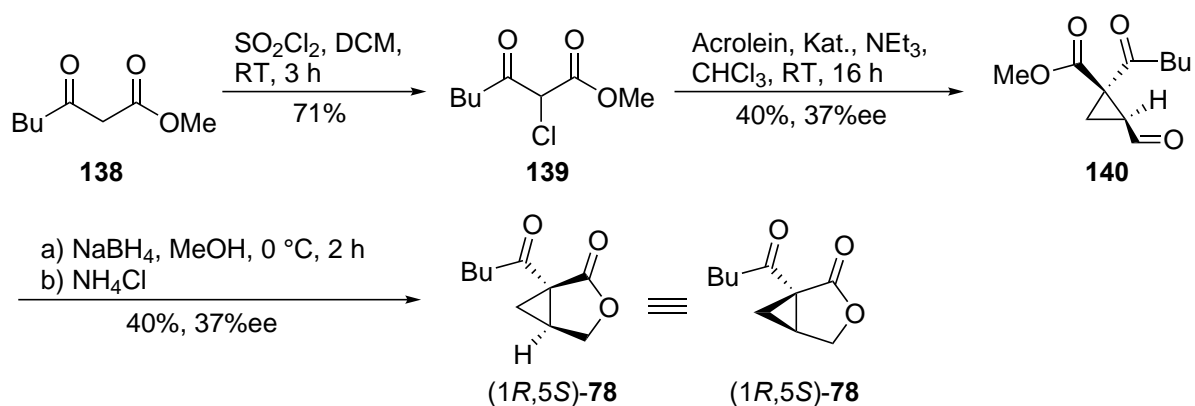
Schema 3.12: Kupfer-katalysierte Umsetzung von Verbindung **133** zum Lacton **134**.<sup>[142,143]</sup>

Außerdem wurde eine Gold-katalysierte Cyclopropanierung nach *Maulide et al.* mit einem  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol- (TADDOL)-Phosphoramidit-Gold-Komplex erprobt, um die benötigten Strukturen zu synthetisieren.<sup>[153]</sup> Die Synthese des benötigten Sulfoniumylids **135** ausgehend vom bereits hergestellten Ketoester **126** verlief problemlos, ebenso wie die abschließende Cyclisierung (Schema 3.13). Der benötigte Ligand **137** wurde freundlicherweise von Prof. *Maulide* bereitgestellt. Der erzielte Enantiomerenüberschuss war jedoch geringer als in der zitierten Veröffentlichung. Möglicherweise liegt der Grund hierfür im verwendeten Liganden, der Phenylsubstituenten anstelle von 4-*tert*-Butylphenyl-gruppen trägt, was die Stereoinduktion beeinflusst. Von einer aufwendigen Synthese dieses Liganden wurde jedoch abgesehen.



Schema 3.13: Herstellung des Schwefelylids **135** und Gold-katalysierte Cyclisierung dieser Verbindung zu (1S,5R)-**78**. Martin Sulfuran: Bis[ $\alpha,\alpha$ -bis(trifluormethyl)benzyloxy]diphenylschwefel, Silbertriflimid: Silberbis(trifluormethansulfonyl)amid.

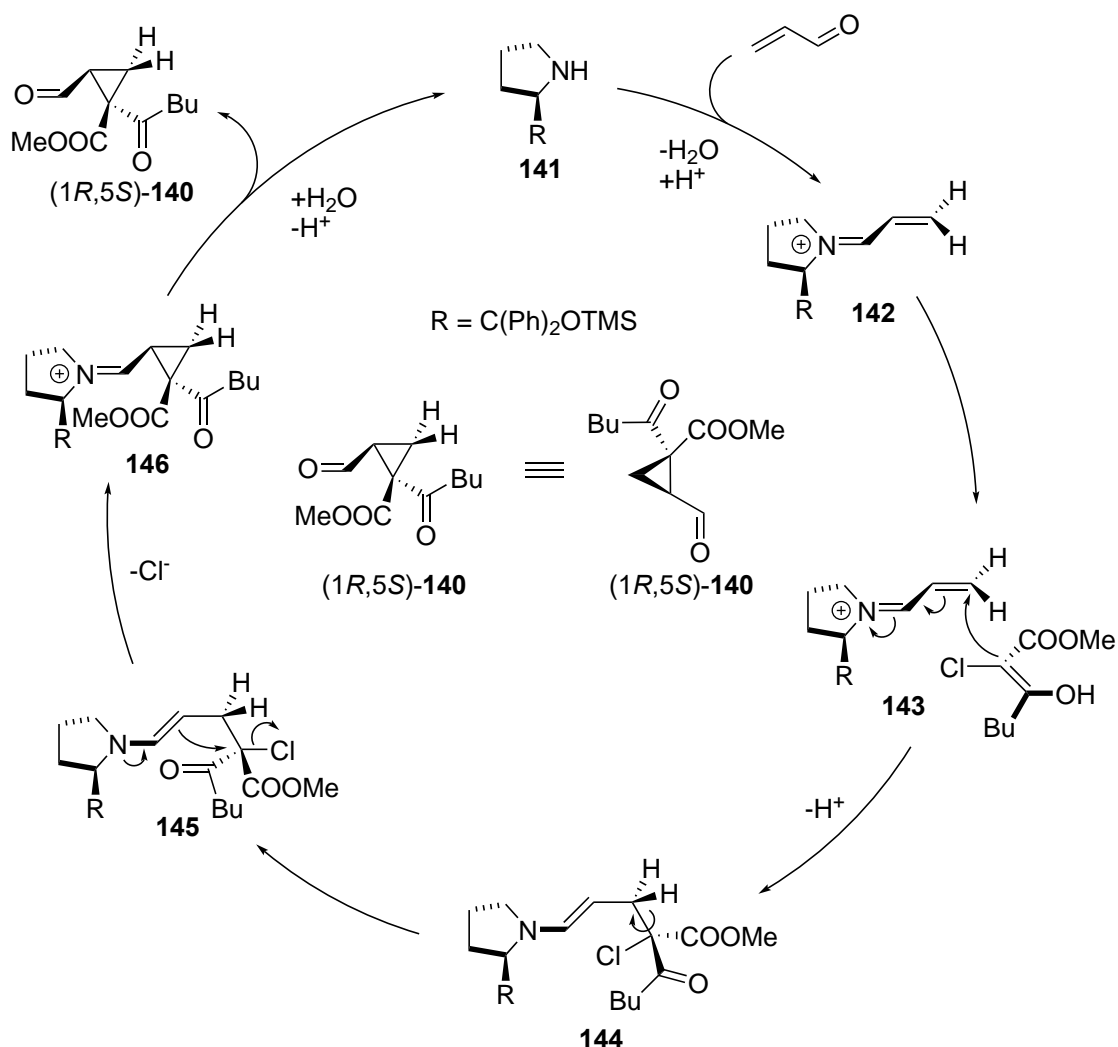
2019 veröffentlichten *Takikawa et al.* eine elegante asymmetrische Synthese von Salinipostin A.<sup>[154]</sup> Als Zwischenstufe wurde Salinilacton B mit 85%ee dargestellt. Den Schlüsselschritt hierfür bildete die asymmetrische organokatalytische Reaktion von Acrolein mit einem  $\alpha$ -Brom- $\beta$ -Ketoester nach *Wang / Cordova* und Mitarbeitern.<sup>[155–157]</sup> Die Herstellung des benötigten  $\alpha$ -Brom- $\beta$ -Ketoesters erwies sich jedoch aufgrund vielfältiger Nebenprodukte als problematisch und nicht reproduzierbar. Da frühere Veröffentlichungen implizierten, dass ebenso das Chlorid **139** eingesetzt werden könnte, wurde dieses nach einer Vorschrift von *Kimpe et al.* synthetisiert (Schema 3.14).<sup>[158]</sup>



Schema 3.14: Schematische Darstellung der Salinilactonsynthese nach *Takikawa* und Mitarbeitern.<sup>[154]</sup> Kat.: (*R*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanoltrimethylsilylether

Die anschließende organokatalytische Zyklisierung lieferte wie gewünscht das Cyclopropanderivat **140**, wobei keine Mischung von Diastereomeren erhalten wurde, anders als von *Takikawa et al.* für die Reaktion mit dem Bromid berichtet.<sup>[154]</sup> Die abschließende Reduktion mit Natriumborhydrid mit nachfolgender saurer Aufarbeitung führte in der Tat zum Lacton (1*R*,5*S*)-**78**, jedoch betrug der erreichte Enantiomerenüberschuss nur 37%.

Die hier verwendete organokatalytische Cyclopropanierung verläuft über die Bildung eines Iminiumkations aus Acrolein und dem Organokatalysator **141** (Schema 3.15). Da nun der Angriff des Nukleophils auf der *Re*-Seite blockiert ist, nähert sich dieses von der *Si*-Seite und addiert an das Michael-System. Das resultierende Enamin bildet unter Chlorid-Abspaltung spontan den dreigliedrigen Ring aus. Hydrolyse des Iminiumkations **146** führt schließlich zum (1*R*,5*S*)-konfigurierten bicyclischen Lacton **78**.



Schema 3.15: Katalysezyklus der organokatalytischen Cyclopropanierung von  $\alpha$ -Halo- $\beta$ -Ketoestern nach Wang und Cordoba.<sup>[155–157]</sup>

Da es nicht gelang, den Enantiomerenüberschuss des Produkts weiter zu erhöhen, wurde die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs mit dem aus der Kupfer-katalysierten Reaktion erhaltenen scalemischen Gemisch durchgeführt.

### 3.3.5 Bestimmung der absoluten Konfiguration der Salinilactone

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs **B** erfolgte mittels GC/MS-Analysen mit einer chiralen  $\beta$ -Hydrodex-Säule unter Verwendung des enantiomerenangereicherten Gemischs aus der Kupferkatalyse und einem CLSA-Extrakt von *S. arenicola* CNS-205. Mit der anhand des Racemats optimierten Methode (siehe Anhang Abschnitt 7.0.3) wurden anschließend das scalemische Gemisch und das Naturextrakt gemessen. Mit der Kenntnis des Hauptenantomers in der enantiomerenangereicherten

Mischung konnten die Peaks den jeweiligen Enantiomeren zugeordnet werden. Durch eine Koinjektion des Racemats und des Naturextrakts wurde erneut überprüft, ob die Retentionszeiten der Enantiomere einander exakt entsprachen (Abbildung 3.30). Die Analyse offenbarte, dass Naturstoff **B** im Naturextrakt in einer 97:3 (1*R*,5*S*)/(1*S*,5*R*)-Mischung vorliegt.

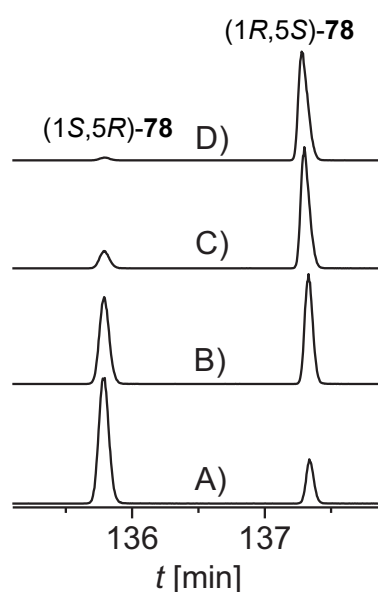


Abbildung 3.30: Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs **B** per GC/MS auf einer  $\beta$ -Hydrodex-Phase. A) Scalemische Mischung von **78** aus asymmetrischer Synthese. B) Racemische Mischung von **78**. C) Koinjektion von Racemat und CLSA-Extrakt. D) CLSA-Extrakt der Bakterienkultur.

Auch im Falle von Salinilacton A (**93**) und C (**94**) handelt es sich bei den natürlichen Enantiomeren um die jeweils später eluierenden Enantiomere. Folglich ist zu erwarten, dass die absolute Konfiguration dieser beiden Lactone der von Salinilacton B (**78**) entspricht.

Nachdem die Strukturzuordnung aller Salinilactone, sowie die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Salinilactone A-C (**93**, **78**, **94**) erfolgt war, ergab sich das in Abbildung 3.31 gezeigte Bild für ein CLSA-Extrakt von *S. arenicola* CNS-205. In dieser Abbildung wird auch offensichtlich, dass die Salinilactone A-C (**93**, **78**, **94**) sehr viel höher konzentriert vorliegen als die später entdeckten Salinilactone D-H (**90-92**, **95**, **96**), die teils nur in Spuren vorhanden sind.



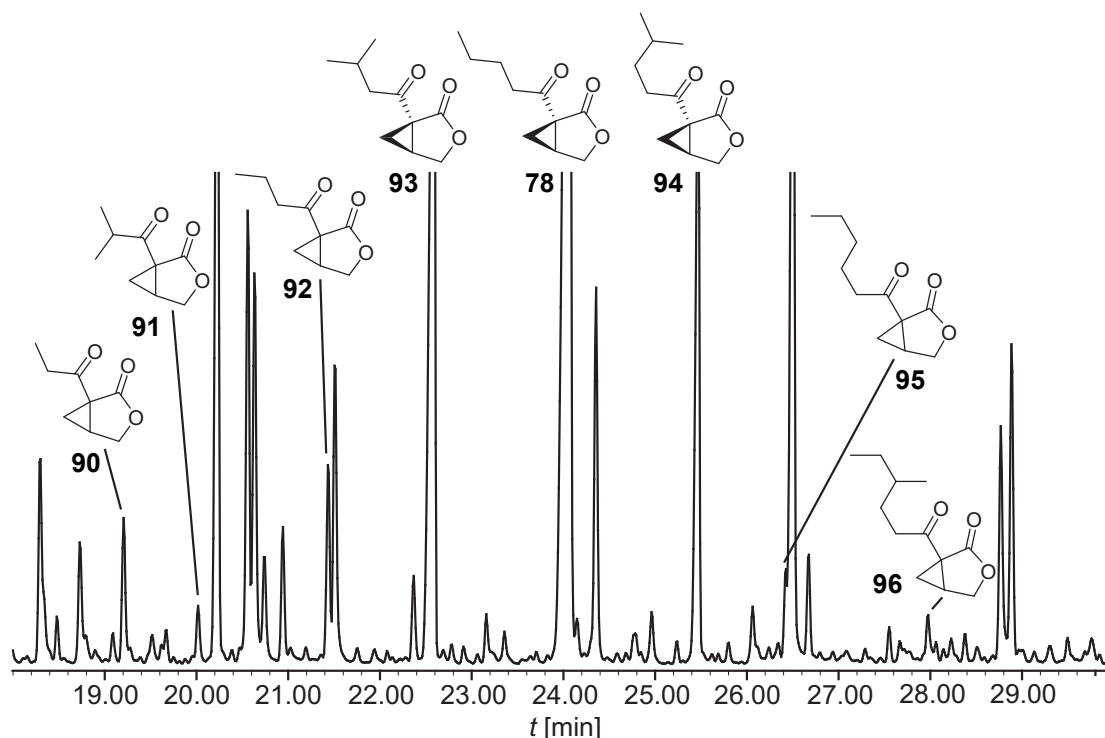
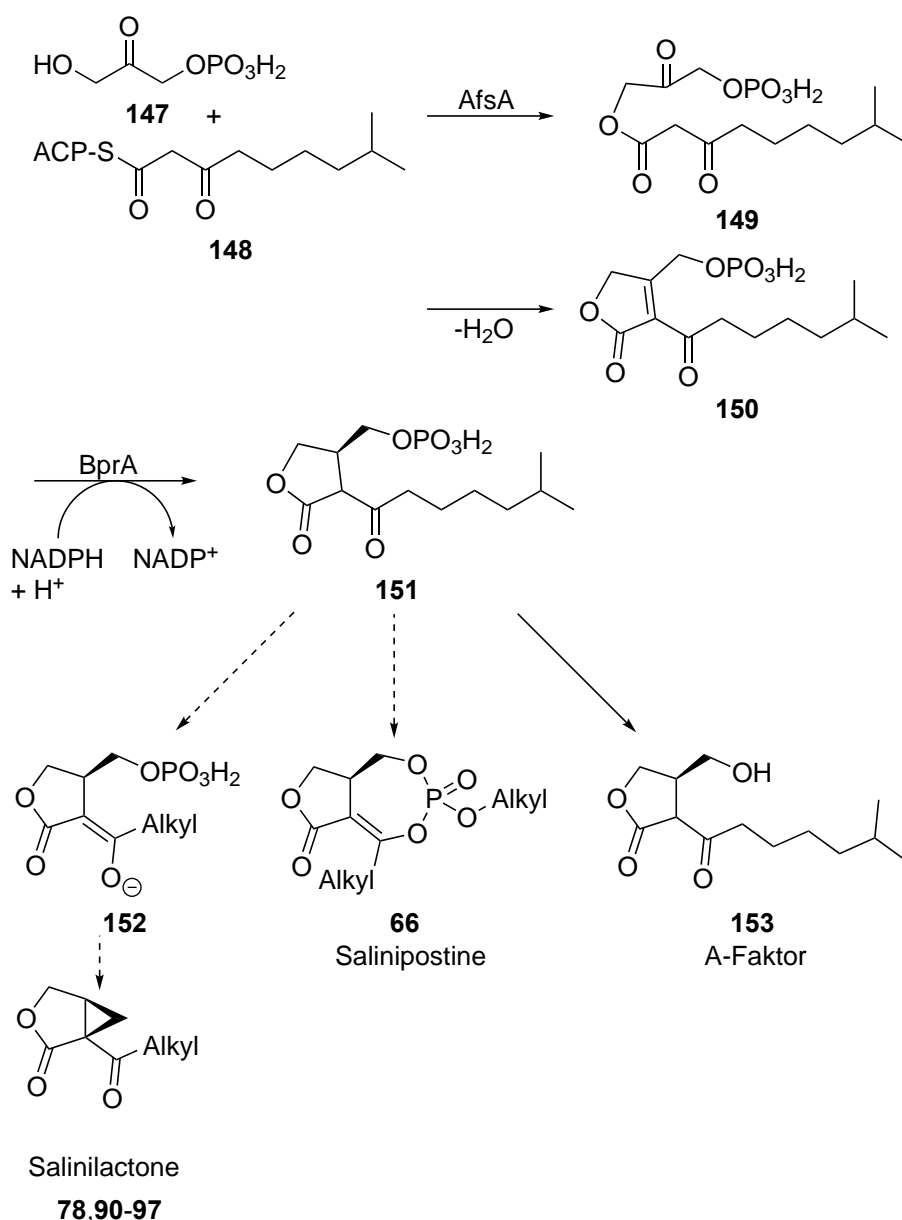


Abbildung 3.31: Ausschnitt des Totalionenstrom-Chromatogramms eines 48 h CLSA-Extrakts einer Flüssigkultur von *S. arenicola* CNS-205. Die Signale der Salinilactone wurden mit den entsprechenden Strukturen markiert.

### 3.3.6 Überlegungen zur Biosynthese der Salinilactone

Viele Actinomyzeten, zu denen auch der Genus *Salinispora* gehört, produzieren bioaktive  $\gamma$ -Butyrolactone (GBLs) mit autoregulatorischen Eigenschaften. Die bekannteste Verbindung dieser Klasse ist der A-Faktor (Schema 3.16, **153**). Wie bereits in den 1970ern entdeckt, steuert dieses Lacton sowohl die Pigment-Produktion als auch die Sporulation von *Streptomyces griseus*.<sup>[159,160]</sup> Aus Aktivitätsstudien konnte außerdem auf das Vorhandensein von GBL-Autoregulatoren in den Genera *Actinoplanes*, *Amycolatopsis* und *Micromonospora* geschlossen werden.<sup>[161]</sup> Von *Salinispora*-Bakterien sind mit den Salinipostinen ebenfalls Verbindungen mit GBL-Motiv bekannt (Schema 3.16). Interessanterweise ist die Konfiguration des Stereozentrums auf 5-Position der Salinilactone identisch mit der Konfiguration der Salinipostine und des A-Faktors. Dies lässt eine enge Verknüpfung der Synthesewege von GBL-Autoregulatoren, Salinipostinen und Salinilactonen vermuten.



Schema 3.16: Vermutete Biosynthese der Salinilactone ausgehend von der Biosynthese des A-Faktors in *S. griseus*.<sup>[162]</sup>

Zur Untermauerung dieser These wurden CLSA-Extrakte von Mutanten untersucht, welche ein entscheidendes Enzym der A-Faktor Biosynthese, das den Namen AfsA trägt, nicht produzieren.<sup>[163]</sup> Dieses Enzym wurde bereits als essentiell für die Synthese des A-Faktors in *Streptomyces griseus*<sup>[162]</sup> und der Salinipostine in *Salinispora tropica* CNB-440<sup>[163]</sup> identifiziert. Die aus dem Arbeitskreis Moore stammenden Mutanten erwiesen sich als nicht in der Lage, Salinilactone zu produzieren. Aufbauend auf dieser Erkenntnis wurde ein Biosyntheseweg für die Salinilactone postuliert (Schema 3.16). Eine Schlüsselrolle kommt hierbei dem Intermediat **151** zu. Während die Dephosphorylierung durch eine Phosphatase zum A-Faktor **153** führt, eröffnet die Deprotonierung

der CH-aziden Position gänzlich andere Möglichkeiten. Das resultierende Enolat **152** kann entweder durch O-Phosphorylierung zu Salinipostinen **66** oder durch nukleophile Substitution zu den Salinilactonen **78** und **90-97** reagieren.

### 3.3.7 Verbreitung der Salinilacton-Produktion im Genus

#### *Salinispora*

Zusätzlich zur Strukturaufklärung wurden auch Versuche unternommen, die Verbreitung der Salinilacton-Produktion innerhalb des Genus *Salinispora* zu untersuchen. Hierfür wurden CLSA-Extrakte von Flüssig- und Agarplattenkulturen von 11 *Salinispora*-Stämmen untersucht. Die Auswahl der verwendeten Stämme erfolgte unter dem Gesichtspunkt der genetischen Diversität. Basierend auf Genanalysen konnten *Jensen* und Mitarbeiter zeigen, dass der Genus *Salinispora* in bis zu 10 Arten unterteilt werden kann. Die untersuchten Stämme decken hierbei einen großen Teil dieser genetischen Varianz ab. Zusätzlich wurden zwei Stämme ausgewählt, die von Natur aus den biosynthetischen Gencluster (BGC) für die Produktion der Salinipostine nicht besitzen: *S. goodfellowii* CNY-666 und *S. fenicalii* CNR-942. Die Abwesenheit des BGC wurde von *K. E. Creamer* für eine gemeinsame Veröffentlichung nachgewiesen.<sup>[164]</sup>

Tatsächlich ist die Produktion von Salinilactonen in *Salinispora*-Bakterien weit verbreitet. Neun der elf untersuchten Stämme produzierten Salinilactone, wobei zum Teil deutliche Konzentrationsunterschiede beobachtet werden konnten (Tabelle 3.10). Insbesondere *S. arenicola* CNS-205, *S. pacifica* CNR-114 und *S. pacifica* CNR-894 emittierten größere Mengen an Salinilactonen. Es konnte kein klarer Trend beobachtet werden, ob die Agar- oder die Flüssigkulturen zu höherer Emission führen. Bei den beiden nicht-produ-

zierenden Stämmen handelt es sich um die bereits angesprochenen Wild-Typen *S. goodfellowii* CNY-666 und *S. fenicalii* CNR-942, wodurch die Hypothese einer Verknüpfung der Salinilacton- und der Salinipostin-Biosynthese unterstützt wird.

Tabelle 3.10: Vorkommen der Salinilactone A-G,<sup>a</sup> **78**, **90-95**, in 24 h-CLSA-Extrakten verschiedener *Salinispora*-Stämme. Die Verbindungen sind nach Retentionsindex geordnet. (-): Nicht detektiert; (+): Peak niedriger als 10% des höchsten Peaks im TIC; (++) : Peak höher als 10% des höchsten Peaks im TIC; (?) : Spuren der Verbindung gefunden.

Salinispora-Stamm	Kultivierung (Dauer)	Optische Dichte	Salini-lacton D, <b>90</b>	Salini-lacton E, <b>91</b>	Salini-lacton F, <b>92</b>	Salini-lacton A, <b>93</b>	Salini-lacton B, <b>78</b>	Salini-lacton C, <b>94</b>	Salini-lacton G, <b>95</b>
<i>cortesia</i> CNY-202	flüssig (4 d)	2.00	-	-	-	?	?	-	-
	agar	-	-	-	-	+	+	-	-
<i>tropica</i> CNB-536	flüssig (4 d)	2.00	-	-	-	?	-	?	-
	agar	-	-	-	+	?	?	-	-
<i>goodfellowii</i> CNY-666	flüssig (8 d)	1.04	-	-	-	-	-	-	-
	agar	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>oceanensis</i> CNT-854	flüssig (12 d)	0.99	+	-	+	+	+	?	-
	agar	-	-	-	?	+	+	-	-
<i>mooreana</i> CNS-237	flüssig (6 d)	1.31	-	-	-	+	+	-	-
	agar	-	-	-	?	+	?	+	-
<i>fenicalii</i> CNR-942	flüssig (4 d)	1.90	-	-	-	-	-	-	-
	agar	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>vitensis</i> CNS-055	flüssig (5 d)	2.00	-	-	-	-	-	-	-
	agar	-	+	-	?	+	+	-	-
<i>tropica</i> CNB-440	flüssig (5 d)	1.60	-	?	+	+	+	+	+
	agar	-	-	?	+	+	+	?	-
<i>arenicola</i> CNS-205	flüssig (6 d)	2.00	+	+	+	++	++	+	+
	agar	-	+	-	+	+	+	+	-
<i>pacifica</i> CNR-114	flüssig (5 d)	1.72	+	?	+	++	+	+	+
	agar	-	+	+	++	++	+	+	?
<i>pacifica</i> CNR-894	flüssig (3 d)	2.00	+	?	++	++	++	+	+
	agar	-	+	-	++	++	+	?	-

<sup>a</sup> Salinilacton H, **96**, ist nicht eingeschlossen, da diese Verbindung nur in Langzeit-CLSA-Extrakten (48 h) von *Salinispora arenicola* CNS-205 gefunden werden konnte.

Zusätzlich zu den in Tabelle 3.10 aufgeführten *Salinispora*-Stämmen wurde auch eine Anzahl genetisch verwandter nicht-*Salinispora*-Actinomyzeten auf die Emission von Salinilactonen untersucht. Zum einen wurden hierfür die genetisch nächsten Verwandten von *Salinispora*, *Micromonospora*,<sup>[165,166]</sup> herangezogen, zum anderen Actinomyzeten, die eine bewiesene GBL-Abhängigkeit<sup>[160,161,167]</sup> besitzen (Tabelle 3.11). Keiner der untersuchten Stämme produzierte Salinilactone. Dies ist nicht nur ein Hinweis darauf, dass sich das Vorkommen von Salinilactonen auf die Gattung *Salinispora* beschränkt, sondern erhöht auch die Wahrscheinlichkeit, dass der letzte Schritt der vorgeschlagenen Biosynthese (Schema 3.16) enzymkatalysiert abläuft. Würde die Reaktion unter metabolischen Bedingungen spontan stattfinden, wäre zu erwarten, dass andere GBL-abhängige Bakterien die ähnliche Vorläufermoleküle aufbauen, ebenfalls die entsprechenden bicyclischen Lactone emittieren.

Tabelle 3.11: Auflistung der untersuchten Actinomyzeten. Verwendet wurden CLSA-Extrakte von Flüssigkulturen und Kulturen auf Agar-Platten (*M. nigra* und *M. echinospora*).

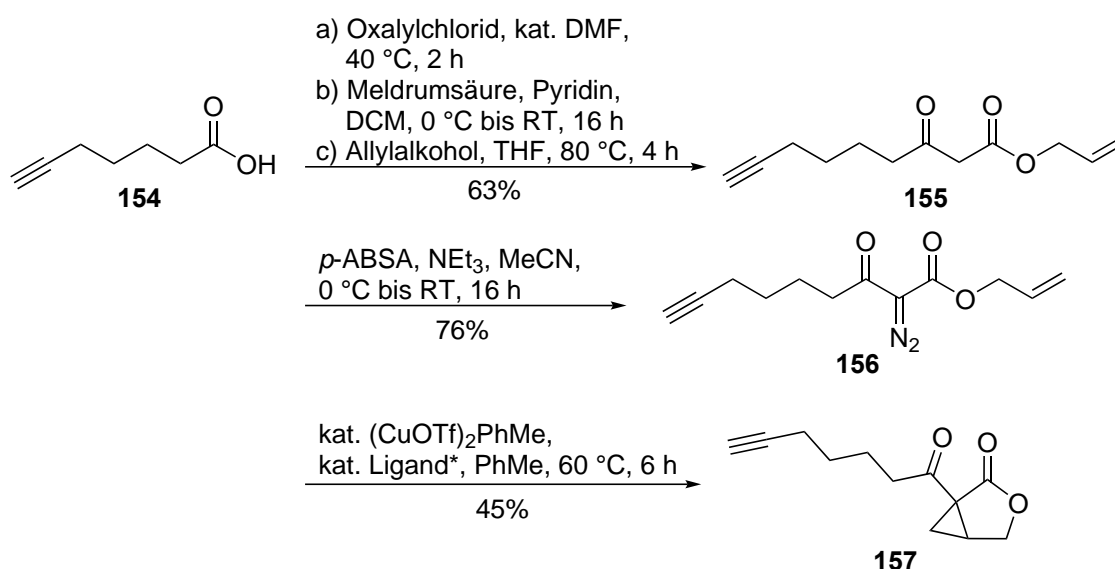
Eintrag	Actinomyzet	Salinilacton-Produktion
1	<i>Streptomyces violaceoruber</i> A3(2)	Nein
2	<i>Streptomyces griseus</i> DSM40236	Nein
3	<i>Micromonospora nigra</i> DSM43818	Nein
4	<i>Micromonospora echinospora</i> DSM43816	Nein
5	<i>Streptomyces lavendulae</i> DSM40069	Nein
6	<i>Amycolatopsis mediterranei</i> DSM43304	Nein
7	<i>Actinoplanes teichomyceticus</i> DSM43866	Nein

### 3.3.8 Synthese artifizieller Salinilactone für Biotests

Zusätzlich zu den Naturstoffkandidaten wurden auch zwei künstliche Homologe hergestellt. Um Klick-Chemie zu ermöglichen, wurde ein Derivat mit terminaler C-C-Dreifachbindung in der Seitenkette benötigt. Dieses Derivat ist für die Verwendung in einer aktivitätsbasierten Proteomprofilierung mit Affinitätschromatographie vorgesehen.<sup>[168]</sup> Außerdem wurde ein deuteriertes Derivat von Salinilacton B synthetisiert, um eine Isotopenverdünnungsanalyse zu ermöglichen.

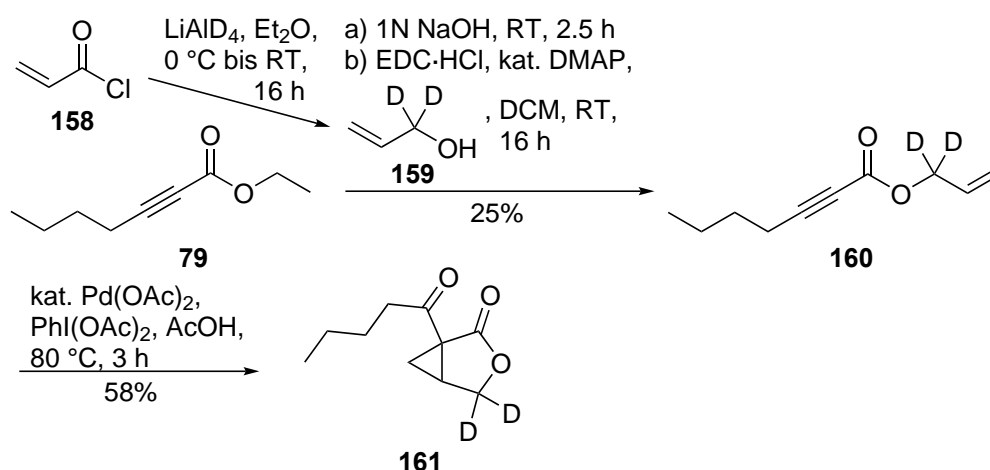
Für die Synthese des Alkinderivats stellte sich die Frage, mit welcher der bereits genutz-

ten Methoden die Zyklisierung erfolgen sollte. Da die Palladium-katalysierte Reaktion im ersten Schritt einen Angriff der Palladiumspezies an die C-C-Dreifachbindung des Alkensäureesters beinhaltet, wurde diese Möglichkeit verworfen. Eine zusätzliche Dreifachbindung hätte das Potenzial, zu mannigfaltigen Nebenprodukten zu führen. Bei der Kupfer-katalysierten (1+2)-Cycloaddition ist dieses Problem nicht zu erwarten. Zwar ist auch ein Angriff des Carbens auf ein Alkin denkbar, dieser kann jedoch durch eine Variation der Länge der Seitenkette verhindert werden. So würde diese Reaktion im Falle von Substrat **156** die Ausbildung eines siebengliedrigen Rings erfordern. Die geplante Synthese ließ sich wie zu erwarten ohne weitere Komplikationen durchführen (Schema 3.17). Durch die Verwendung eines chiralen Liganden entstand vermutlich ein scalemisches Gemisch als Produkt. Da kein Racemat verfügbar war, wurde jedoch keine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses vorgenommen.



Schema 3.17: Synthese eines alkinmarkierten, künstlichen Salinilactons durch Kupfer-katalysierte Zyklisierung. Ligand\*: 2,2-Bis((4*S*)-4-isopropylloxazolin)propan.

Die Markierung des deuterierten Lactons sollte am bicyclischen Kern und nicht an der Seitenkette erfolgen, da diese im EI-MS sehr leicht als Neutralfragment abgespalten wird, sodass die Massenspektren der beiden Verbindungen nur geringe Unterschiede zeigen würden. Die Kern-markierte Verbindung **161** erforderte die Synthese des bis-deuterierten Allylalkohols **159** (Schema 3.18).



Schema 3.18: Synthese eines bisdeutierten Salinilactons für die Quantifizierung der Salinilactonproduktion in Flüssigkulturen.

Dieser konnte nach einer Vorschrift von *Trost* und Mitarbeitern durch die Reduktion von Acryloylchlorid (**158**) mit Lithiumaluminiumdeuterid erhalten werden.<sup>[169]</sup> Aufgrund der Flüchtigkeit dieser Verbindung wurde sie nicht isoliert, sondern direkt in einer *Steglich*-Veresterung mit der Alkensäure **80** umgesetzt.<sup>[139,169]</sup> Die anschließende Palladium-katalysierte Zyklisierung<sup>[142,143]</sup> des Esters erfolgte ohne H/D-Austausch, denn das erhaltene Produktgemisch bestand aus 98.7% bisdeutiertem und 1.3% monodeutiertem Lacton. Der nicht-markierte Bizyklus konnte nicht detektiert werden. Dieses Verhältnis wurde anhand des  $[\text{M-Et}]^+$ -Peaks ( $m/z$  153/155) bestimmt, da nach der McLafferty-Umlagerung teilweise HDO abgespalten wurde (Abbildung 3.32).

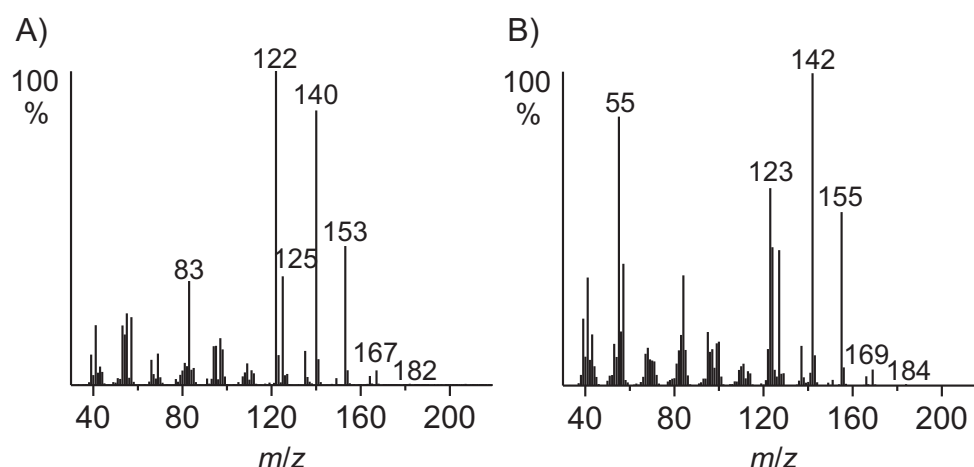


Abbildung 3.32: Vergleich der Massenspektren von A) Salinilacton **78**, und B) seinem bisdeutiertem Analog **161**.

### 3.3.9 Quantifizierung der Salinilacton-Produktion in *S. arenicola* CNS-205

Für die Quantifizierung der Salinilactonproduktion in CLSA-Extrakten wurde eine Isotopenverdünnungsanalyse durchgeführt. Mit dieser Methode kann die unvollständige Extraktion der Lactone durch die Headspace-Methode vollständig kompensiert werden, da sich isotopenmarkierte Standards chemisch nahezu exakt wie ihre nicht-markierten Gegenstücke verhalten und somit das Verhältnis der beiden Verbindungen in Lösung und Extrakt konstant bleibt. Durch die Zugabe einer definierten Menge des markierten Standards kann somit auf die in der Kultur enthaltene Konzentration des Lactons geschlossen werden. Für die Quantifizierung wurde *Salinispora arenicola* CNS-205 ausgewählt, da die von diesem Stamm ausgeschütteten Mengen an Salinilactonen vergleichsweise groß waren. Es wurden sechs identische Flüssigkulturen dieses Stammes angeimpft und im Abstand von 24 h mittels CLSA extrahiert. Direkt vor der Extraktion wurden jeweils 50 µg des deuterierten Standards **161** in methanolischer Lösung hinzugefügt. Das Verhältnis von natürlichem Salinilacton B und Standard wurde anhand des Intensitätsverhältnisses des [M-Et]<sup>+</sup>-Peaks (*m/z* 155 bzw. 153) bestimmt (Abbildung 3.33).

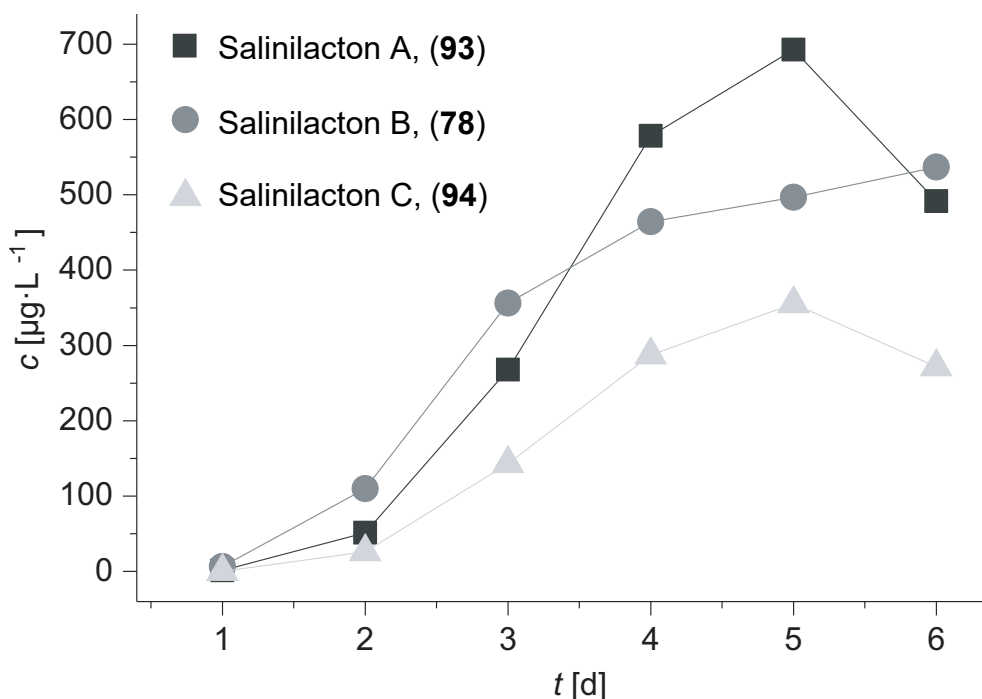


Abbildung 3.33: Gehalt einer Flüssigkultur von *S. arenicola* CNS-205 über einen Zeitraum von sechs Tagen.



Die Konzentrationen der Salinilactone A und C wurde nicht durch Isotopenverdünnungsanalyse bestimmt, sondern über interne Referenzierung auf den gleichen deuterierten Standard. Der deuterierte Standard wurde also als interner Standard für Salinilacton B und als externer Standard für die Salinilactone A und C benutzt. Hier bestehen folglich etwas größere Unsicherheiten als im Fall von Salinilacton B. Das Ergebnis zeigt eindrücklich, dass *S. arenicola* CNS-205 große Mengen aller drei Lactone ausschüttet. So könnten im Idealfall bei verlustfreier Extraktion mehrere 100 µg der drei Lactone pro Liter Flüssigkultur gewonnen werden.

### 3.3.10 Bioaktivität der Salinilactone

Die strukturelle Verwandschaft der Salinilactone mit hochaktiven Verbindungen wie dem A-Faktor und den Salinipostinen legt eine Bioaktivität der Salinilactone nah. Erste Versuche beschränkten sich auf Diffusionstests mit Salinilacton B und verschiedenen *Salinispora*-Stämmen. *S. goodfellowii* CNY-666 und *S. arenicola* CNH-996A zeigten Hemmhöfe bei hohen Beladungen über 50 µg, während *S. fenicalii* CNR-942 und *S. arenicola* CNS-205 auch bei 100 µg keine Reaktion zeigten (Abbildung 3.34). Dies ist insofern interessant, als *S. arenicola* CNH-996A und *S. arenicola* CNS-205 große Mengen Salinilactone produzieren während *S. goodfellowii* CNY-666 und *S. fenicalii* CNR-942 diese Verbindungen nicht abgeben. Folglich kann von der Produktion der Salinilactone nicht direkt auf eine Bioaktivität im jeweiligen Stamm geschlossen werden.

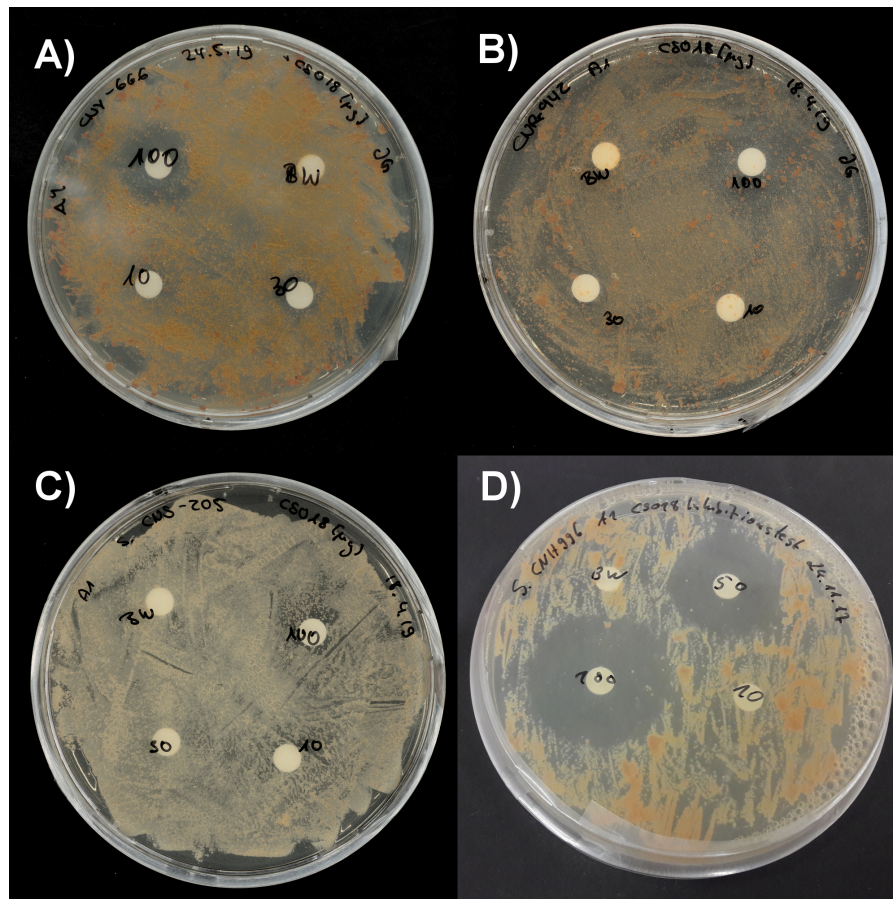


Abbildung 3.34: Diffusionstests mit Blindwert und Beladungen von 10, 30/50 und 100  $\mu\text{g}$  Salinilacton B, **78**. A) *Salinispora goodfellowii* CNY-666; B) *S. fenicalii* CNR-942; C) *S. arenicola* CNS-205; D) *S. arenicola* CNH-996A.

Da *Salinispora*-Bakterien teils eine Inhibition bei Kontakt mit **78** zeigten und diese Verbindung strukturell ähnlich zu  $\gamma$ -Butyrolacton-Autoregulatoren ist, stellte sich die Frage einer Bioaktivität der Salinilactone bei nicht-*Salinispora* Actinomyzeten. Diese Experimente wurden mit den bereits auf Emission von Salinilactonen untersuchten Bakterien durchgeführt (Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12: Auflistung der eingesetzten Bakterienstämme. Die angegebene Beladung ist diejenige, ab der ein sichtbarer Hemmhof auftrat.

Eintrag	Actinomyzet	Salinilacton-Produktion	Inhibition/Beladung
1	<i>S. arenicola</i> CNH-996A	Ja	Ja / 50 µg
2	<i>S. arenicola</i> CNS-205	Ja	Nein
3	<i>S. pacifica</i> CNY-666	Nein	Ja / 100 µg
4	<i>S. pacifica</i> CNR-942	Nein	Nein
5	<i>Streptomyces violaceoruber</i> A3(2)	Nein	Ja / 50 µg
6	<i>Streptomyces griseus</i> DSM40236	Nein	Nein
7	<i>Micromonospora nigra</i> DSM43818	Nein	Ja / 30 µg
8	<i>Micromonospora echinospora</i> DSM43816	Nein	Ja / 100 µg
9	<i>Streptomyces lavendulae</i> DSM40069	Nein	Nein
10	<i>Amycolatopsis mediterranei</i> DSM43304	Nein	Nein
11	<i>Actinoplanes teichomyceticus</i> DSM43866	Nein	Ja / 100 µg

Außerhalb der Gattung *Salinispora* konnte keine Salinilacton-Emission nachgewiesen werden, was die Vermutung bestärkt, dass es sich bei dieser Familie von Verbindungen um charakteristische Sekundärmetaboliten von *Salinispora*-Bakterien handelt. Interessanterweise reagieren nicht nur manche der *Salinispora*-Stämme auf **78**, sondern auch einige weitere Actinomyceten. *Micromonospora nigra* DSM43818 reagierte sogar stärker als jeder untersuchte *Salinispora*-Stamm. Die Ergebnisse der Diffusionstests ergeben somit ein uneinheitliches Bild. Die Selbstinhibition von *S. arenicola* CNH-996A könnte auf eine Funktion als Signalmolekül hinweisen.

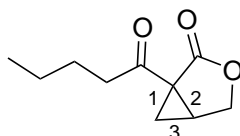
In Kooperation mit dem Arbeitskreis *Jensen* wurden zusätzlich Tests mit Salinenkreben unternommen.<sup>[170]</sup> Salinenkrebs-Assays werden routinemässig eingesetzt, um cytotoxische Verbindungen zu identifizieren und deren Potential zu quantifizieren.<sup>[171]</sup> Tatsächlich zeigten mehrere Lactone deutliche Cytotoxizität, teilweise in der gleichen Größenordnung wie Berberinchlorid, eine für ihre Cytotoxizität bekannte Substanz (Tabelle 3.13).<sup>[172]</sup> Die niedrigere Aktivität der Salinilactone A und F lässt sich vermutlich durch die höhere Flüchtigkeit dieser Stoffe erklären. Die entdeckten Verbindungen sind somit in der Lage, auch höhere Lebewesen zu beeinflussen und haben möglicherweise eine defensive Funktion.

Tabelle 3.13: LC50 ausgesuchter Salinilactone in standardisierten Salinenkrebs-Assays  $\pm$  Standardabweichung. Experimente durchgeführt von der Gruppe Jensen.<sup>[170]</sup>

Eintrag	Verbindung	LC50 [ $\mu$ M]
1	Salinilacton A, <b>93</b>	117 $\pm$ 51
2	Salinilacton B, <b>78</b>	91 $\pm$ 26
3	Salinilacton C, <b>94</b>	85 $\pm$ 24
4	Salinilacton F, <b>92</b>	576 $\pm$ 140
5	Salinilacton G, <b>95</b>	87 $\pm$ 33
6	Berberinchlorid	25 $\pm$ 3 <sup>[171]</sup>

Die Cytotoxizität der Salinilactone könnte sich durch die Reaktivität des hochgradig gespannten dreigliedrigen Rings erklären. Ringöffnungen durch Nukleophile sind für diese Systeme bereits bekannt, sowohl mit Alkoholen als auch mit Thiolen.<sup>[173,174]</sup> Diese beiden funktionellen Gruppen sind in der Natur weit verbreitet, etwa in Proteinen und Enzymen. Eine Reaktivität gegenüber solchen Verbindungen könnte durchaus eine cytotoxische Aktivität erklären. Allerdings wurden diese Ringöffnungen bei hohen Temperaturen von 100-120 °C und teilweise unter Lewis-Säure-Katalyse durchgeführt. Die Labilität des Rings kann auch anhand von Rechnungen eindrucksvoll untermauert werden (Tabelle 3.14).<sup>[120]</sup>

Tabelle 3.14: Mit B3LYP-D/6-311G(d,p) berechnete Bindungslängen und relaxierte Kraftkonstanten des bicyclischen Kerns der Salinilactone.



Eintrag	Bindung	Bindungslänge [ $\text{\AA}$ ]	Relaxierte Kraftkonstanten [ $\text{N cm}^{-1}$ ]
1	1	1.536	3.16
2	2	1.526	3.33
3	3	1.479	4.46
4 <sup>[120]</sup>	Ethan	1.531 <sup>a</sup>	4.19 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Rechnung mit B3LYP/6-31G(d).

Die drei Bindungen im gespannten Ring unterscheiden sich deutlich in ihrer Länge und Festigkeit. Die Bindung, die aufgrund der Rechnungen als die schwächste identifiziert wurde (Tabelle 3.14, 1), entspricht derjenigen, die in den oben genannten Literaturstellen durch den nukleophilen Angriff gebrochen wird. Bindung 1 entspricht in ihrer Länge in etwa der von Ethan, ist jedoch laut Rechnung leichter zu deformieren.

## 3.4 Ether aus *Heliconius* Schmetterlingen

### 3.4.1 Die Gattung *Heliconius*

*Heliconius* ist eine Gattung neotropischer Schmetterlinge.<sup>[175]</sup> Die einzelnen Arten zeigen ausgeprägte Mimikry der Flügelmuster, was zu detaillierten Untersuchungen im Bereich der Evolutionsbiologie führte.<sup>[175,176]</sup>



Abbildung 3.35: Bild eines *Heliconius*-Schmetterlings, wahrscheinlich *H. erato*.

*Heliconius*-Schmetterlinge sind auch bekannt für die Bedeutung, die chemische Kommunikation in ihrer Fortpflanzung einnimmt. Neben einer Vielzahl flüchtiger Verbindungen, deren Funktion unbekannt ist, wurden bisher auch mehrere Kandidaten für Sexualpheromone identifiziert (Abbildung 3.36, **162-166**).<sup>[177]</sup> Die Tiere produzieren Antiaphrodisiaka, mit denen eine mehrmalige Begattung von Weibchen unterdrückt wird.<sup>[178]</sup> Einer dieser Stoffe ist (*E*)- $\beta$ -Ocimen (**165**), welches sich in *H. melpomene* findet. Viele der Sexualpheromone scheinen artspezifisch zu sein. Außerdem lassen sich in verschiedenen *Heliconius*-Spezies auch Macrolide und 2,5-Dialkyltetrahydrofurane finden.<sup>[179,180]</sup>

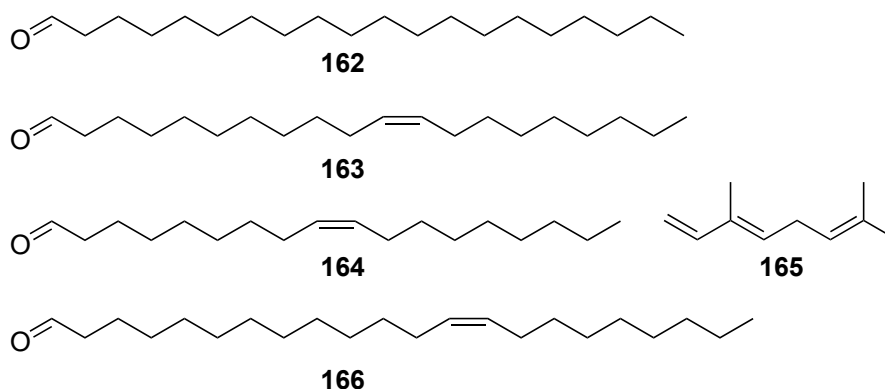


Abbildung 3.36: Bekannte Pheromone von Schmetterlingen der Gattung *Heliconius*.

### 3.4.2 GC/MS-Analysen von *Heliconius*-Extrakten

GC/MS-Analysen von Dichlormethan-Extrakten der Genitalien von *Heliconius*-Schmetterlingen, insbesondere der Arten *H. melpomene* und *cydno*, offenbarten die unbekannte Substanz **D** mit einer Masse von 192 Dalton. Diese Analysen wurden erstmals von *Mann* durchgeführt.<sup>[181]</sup> Der Ausgangshypothese von *Mann* zufolge handelt es sich bei der Verbindung um ein alkylsubstituiertes Anisolderivat. Diese Zuordnung wurde mit Hinblick auf die einzige verfügbare Quelle an Information getroffen - die GC/MS-Analyse.

Das Massenspektrum zeigt zwei Hauptsignale bei  $m/z$  192 und 135 (Abbildung 3.37). Hochaufgelöste Massenspektrometrie lieferte die Summenformel  $C_{13}H_{20}O$ . Die gesuchte Struktur muss also vier Doppelbindungsäquivalente enthalten.

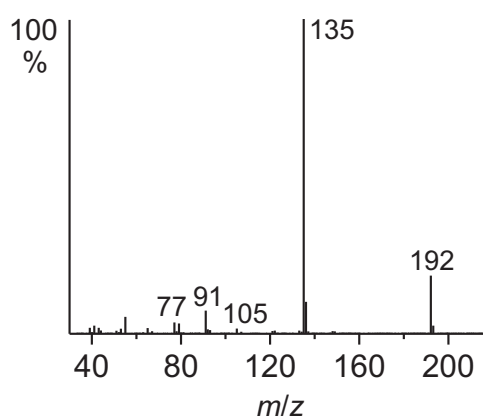


Abbildung 3.37: Massenspektrum der unbekannten Verbindung **D** mit der Summenformel  $C_{13}H_{20}O$ .

Zweifellos ist im Molekül eine leicht abspaltbare Butylkette vorhanden, deren Bruch zum intensiven Signal bei  $m/z$  135 führt. Das entstehende Radikalkation ist sehr stabil, was für eine Mesomeriestabilisierung spricht. Schließlich findet sich unter den weniger intensiven Signalen das typische Zerfallsmuster des Benzylkations ( $m/z$  91, 77, 65). Tatsächlich sehen die Massenspektren der infrage kommenden Anisolderivate dem der unbekannten Substanz sehr ähnlich.<sup>[181]</sup> Eine perfekte Übereinstimmung konnte von *Mann* jedoch nicht erreicht werden. Weiterhin wiesen die synthetischen Anisole tendenziell zu hohe Retentionsindizes auf.

### 3.4.3 GC/DD-FTIR-Analysen von *Heliconius*-Extrakten

Das mittels GC/DD-FTIR erhaltene IR-Spektrum konnte an dieser Stelle neue Einblicke in die Struktur dieser Verbindung ermöglichen (Abbildung 3.38). Am einfachsten ließ sich die Frage beantworten, in welcher Art von funktioneller Gruppe das Sauerstoffatom integriert ist. Da weder eine Carbonylbande noch eine O-H-Streckschwingung zu erkennen ist, handelt es sich nach dem Ausschlussverfahren um einen Ether. Im C-H-Streckschwingungsbereich waren überraschenderweise zwei Signale bei 3098 und 3019  $\text{cm}^{-1}$  zu erkennen, die sich vinyllischen H-Atomen zuordnen lassen. Hierbei liegt das Signal bei 3098  $\text{cm}^{-1}$  bei ungewöhnlich hoher Energie. Laut Literatur wären Furane oder Methylidengruppen in der Lage, solche Signale zu verursachen.<sup>[182,183]</sup>

Interessant ist auch der Bereich des Spektrums, in welchem die Banden der C-C-Doppelbindungen zu finden sind. Drei der Banden im Spektrum erfordern eine Doppelbindungsbeteiligung. Diese Banden bei 1650, 1616 und 1556  $\text{cm}^{-1}$  widerlegen eindeutig die Anisol-Theorie. Die Bande bei 1650  $\text{cm}^{-1}$  entspricht der Energie einer isolierten C=C-Streckschwingung. Bei 1615  $\text{cm}^{-1}$  ist zu erwarten, dass sich die Doppelbindung in Konjugation zu weiteren Doppelbindungen befindet. Beide Banden würden sich durch ein System aus zwei konjugierten Doppelbindungen erklären lassen, die zwei Banden im Bereich 1650 und 1600  $\text{cm}^{-1}$  zeigen sollten.<sup>[182]</sup> Insbesondere die Doppelbindung der Bande bei 1650  $\text{cm}^{-1}$  kann sich nicht in einem aromatischen System befinden. Da, wie eingangs erwähnt, nur vier Doppelbindungsäquivalente zur Verfügung stehen, kann folglich kein Benzolring vorliegen. Unerwartet war vor diesem Hintergrund die Beobachtung des Signals bei 1556  $\text{cm}^{-1}$ . In diesem Bereich liegen üblicherweise nur die Ringschwingungen aromatischer Systeme. Die intensive Ringschwingung eines Ben-



zolrings bei etwa  $1500\text{ cm}^{-1}$  fehlt im übrigen, wodurch die bisher getroffenen Aussagen untermauert werden. Zwei konjugierte Doppelbindungen und zusätzlich ein aromatisches System lassen sich mit 4 DBE selbst mit Heterocyclen nicht umsetzen. Bei keiner der drei Banden handelt es sich um einen Oberton, da sich bei halbiertener Energie keine Banden finden.

Auch der Bereich der C-H-Deformationsschwingungen ist reich an Information, oft lassen diese Schwingungen aber keine sicheren Zuordnungen zu. Die recht intensive Bande bei  $884\text{ cm}^{-1}$  dürfte jedoch der C-H-Knickschwingung einer Methylidengruppe aus der Bindungsebene heraus entsprechen.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Kombination der Banden bei 884, 1650 und  $3098\text{ cm}^{-1}$  stark auf eine Methylidengruppe hinweist. Diese scheint in Konjugation zu einer oder mehreren C-C-Doppelbindungen zu liegen. Die Bande bei  $1556\text{ cm}^{-1}$  spricht für ein Trien. Das Sauerstoffatom ist in einem Ether gebunden. Ein Phenylring ist nicht Teil der Struktur, nach Abspaltung der Butylkette scheint das Kation jedoch zu aromatisieren, somit sollte ein sechsgliedriger Ring aus Kohlenstoffatomen in der Struktur vorhanden sein oder sich nach Ionisierung bilden. Es ist wahrscheinlich, dass in diesem Ring zumindest eine der Doppelbindungen zu finden ist.

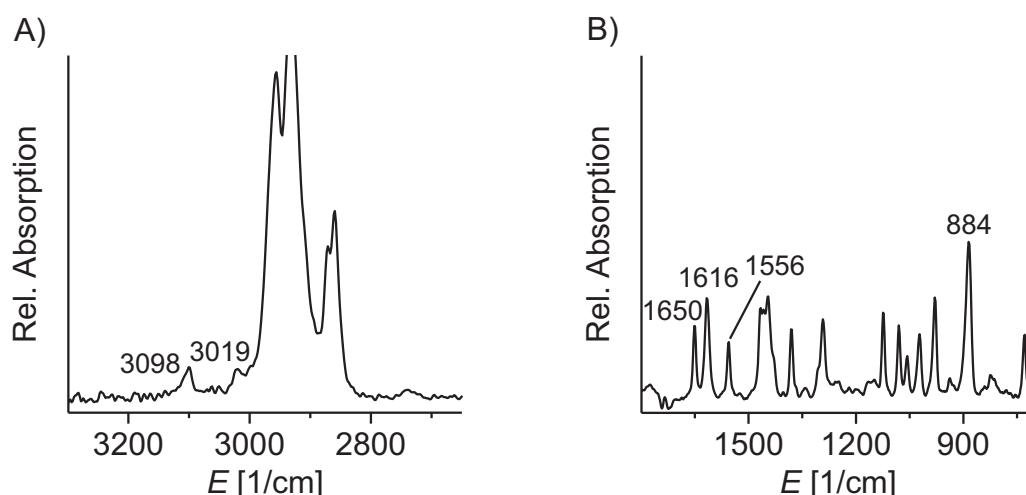
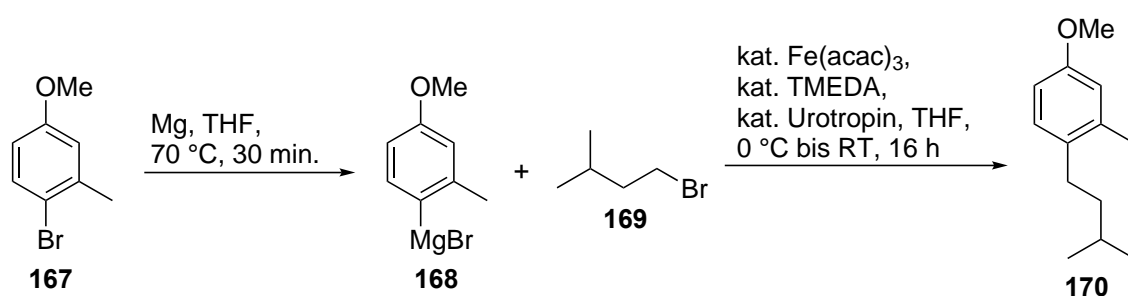


Abbildung 3.38: A) C-H-Valenzschwingungsbereich und B) Fingerprint-Bereich des experimentellen Spektrums der unbekannten Verbindung **D** mit der Summenformel  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ .

Um absolute Sicherheit bezüglich der ursprünglich vorgeschlagenen Anisolstruktur zu erlangen, wurden Anisol und das Alkylanisol-Derivat **170** untersucht. Verbindung **170** wurde durch eine Eisen-katalysierte Kreuzkupplung des Bromids **169** mit dem Grignard-Reagenz **168** hergestellt (Schema 3.19).<sup>[181,184]</sup> Leider wurde das Produkt als säulenchromatographisch und destillativ nicht trennbare Mischung mit dem Edukt und dem dehalogenierten Aromaten erhalten. Das ebenfalls entstandene Homokupplungsprodukt konnte durch Säulenchromatographie entfernt werden. Auf die Bestimmung einer Rohausbeute wurde aufgrund der Vielzahl an Produkten verzichtet.



Schema 3.19: Synthese des Alkylanisols **170** durch eisenkatalysierte Kreuzkupplung.<sup>[181]</sup>

Die Unterschiede in den IR-Spektren vom Naturstoff **D** und den beiden Anisolen sind klar zu erkennen (Abbildung 3.39). Die Anisole zeigen keine Banden um 1650 cm<sup>-1</sup>, dafür aber die intensiven Benzol-Ringschwingungen bei etwa 1600, 1580 und 1500 cm<sup>-1</sup>.<sup>[185]</sup> Erwartungsgemäß fehlt die Deformationsschwingung der Methylidengruppe bei 884 cm<sup>-1</sup> in den Spektren der Anisole. Aufgrund der intensiven C-H-Streckschwingungen der Alkylkette sind die aromatischen C-H-Streckschwingungen im IR-Spektrum von Anisol **170** nicht mehr erkennbar. Das gleiche Phänomen sollte sich daher auch im Butyl-substituierten Naturstoff **D** zeigen. Die Bande bei 3098 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum von **D** hätte also eine vergleichsweise hohe relative Intensität, stammte sie von einem Benzolring.

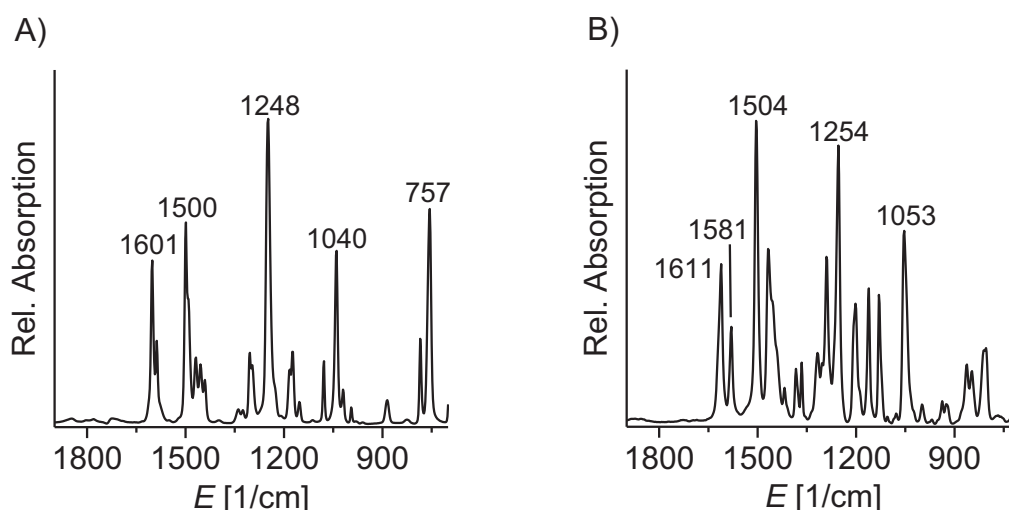


Abbildung 3.39: Gemessene IR-Spektren von A) Anisol und B) Anisolderivat **170**.

### 3.4.4 Natürliche Derivate des unbekannten Ethers

Bei genauerer Betrachtung der GC/MS-Analysen der Naturextrakte wurden mehrere Stoffe gefunden, die möglicherweise eine strukturelle Verwandtschaft mit dem unbekannten Naturstoff **D** aufweisen. Die Massenspektren dieser Verbindungen finden sich in Abbildung 3.40.

Verbindung **E** ist zwei Masseneinheiten leichter als **D**, hervorgerufen durch eine zusätzliche C-C-Doppelbindung. Die Unsättigung befindet sich in der Butylseitenkette, da die Abspaltung einer Butenylkette zum bereits aus **D** bekannten Basispeak bei  $m/z$  135 führt. Außerdem findet sich in diesem Spektrum ein ungewöhnlicher Neutralverlust von 42, was einem  $C_3H_6$ -Fragment entspricht. Vermutlich kommt es zu einer Wasserstoff-Abstraktion, sodass letztendlich Propen abgespalten wird.

Die Verbindungen **F** und **G** ähneln sich so sehr, dass von diastereomeren Verbindungen ausgegangen werden kann. **F** und **G** haben die gleiche Molekularmasse wie **D**, zeigen jedoch Methyl- und Ethylabspaltungen. Der Bruch der Butylkette ist in **F** und **G** erkennbar, mündet jedoch nicht im Basispeak wie in **D**.

Mehrere Dichlormethan-Extrakte wurden vereint, um durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Pentan eine Lösung von **D** ohne Verunreinigungen herzustellen. Beim Versuch, NMR-Daten von dieser gereinigten Fraktion zu erhalten, reagierte **D** innerhalb von 24 h in Deuterodichlormethan vollständig zu **G** ab. Die Lösung von **G** erwies

sich als zu niedrig konzentriert, um ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufzunehmen. Ob es sich bei **F** und **G** um Doppelbindungsisomere von **D** oder Umlagerungsprodukte handelt, konnte nicht abschließend geklärt werden.

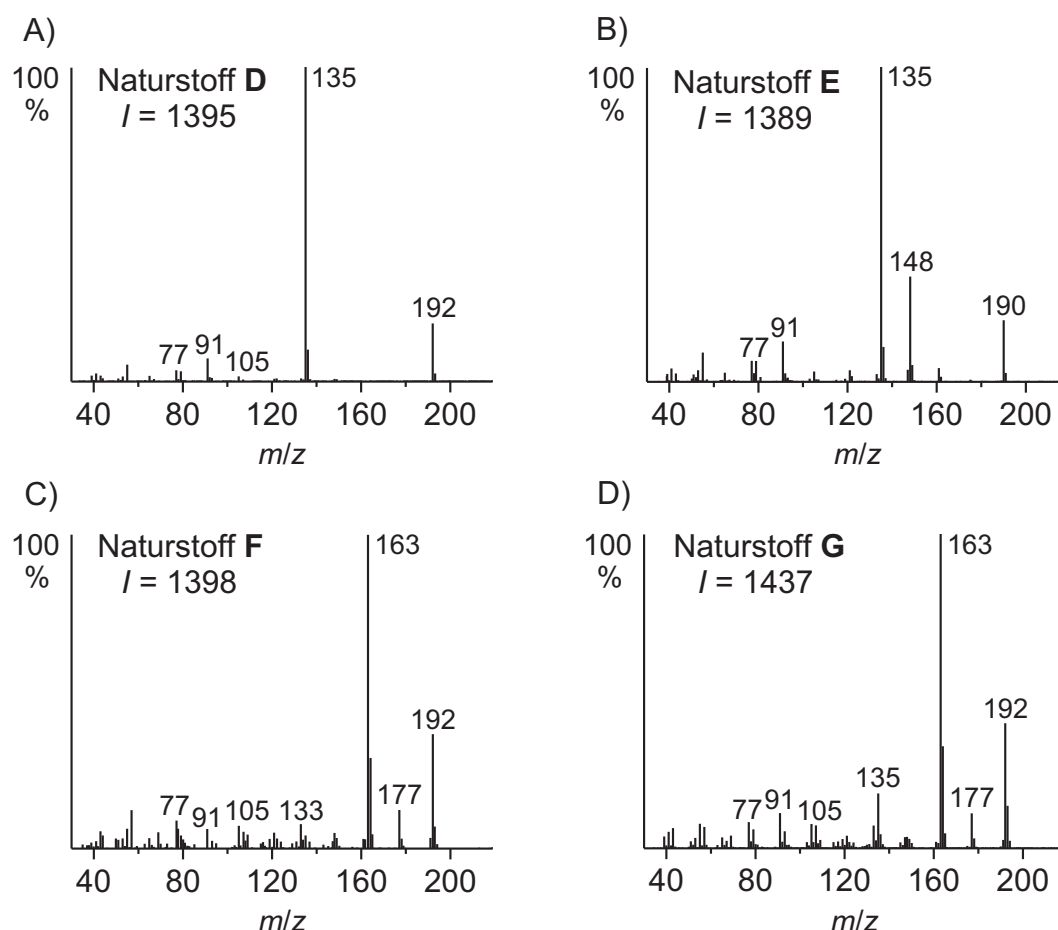
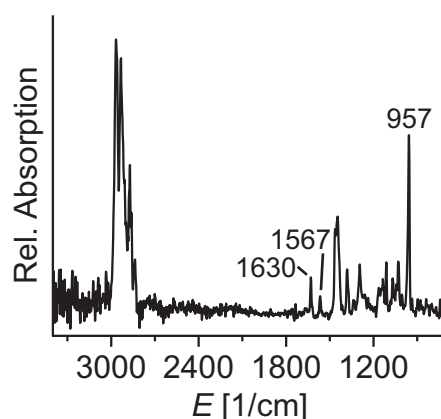


Abbildung 3.40: Massenspektren der strukturell verwandten, unbekannten Naturstoffe **D**, **E**, **F** und **G**.

Aus der erwähnten Probe konnte jedoch ein IR-Spektrum von **G** gewonnen werden (Abbildung 3.41). Bei **G** handelt es sich nicht um eine aromatische Verbindung, wie an den fehlenden Ringschwingungen erkennbar ist. Die C-H-Deformationsschwingung bei  $884\text{ cm}^{-1}$  aus **D** ist verschwunden. **G** besitzt also keine Methylidengruppe mehr. Dafür kam eine intensive Bande bei  $957\text{ cm}^{-1}$  hinzu, die zu einer disubstituierten (*E*)-Doppelbindung gehören könnte. Ein Artefakt aufgrund der geringen Qualität des Spektrums kann nicht ausgeschlossen werden. Desweiteren sind nur noch zwei C-C-Streckschwingungen mit Doppelbindungsbeteiligung vorhanden. Das  $\pi$ -System hat sich somit im Vergleich zu **D** verändert. Auch **G** und somit **F** sind Ether.

Abbildung 3.41: Infrarotspektrum von **G**.

### 3.4.5 Mikro-Hydrierung des Naturstoffs

Um zusätzliche Informationen über **D** zu erhalten, wurde eine Mikrohydrierung unternommen. Aufgrund der Komplexität des Extrakts musste hierfür die in Abschnitt 3.4.4 erwähnte säulenchromatographisch gereinigte Fraktion von Naturstoff **D** verwendet werden. Bei der Hydrierung von **D** entstanden die beiden Hauptdiastereomere **H** und **I** mit fast identischen Massenspektren (Abbildung 3.42), jedoch auch Spuren von mindestens zwei weiteren Diastereomeren. Die gebildeten gesättigten Strukturen besitzen also mindestens drei stereogene Zentren. Das Signal des Molekülions hat nur eine geringe Intensität, es scheint sich aber um ein  $m/z$  196 Ion zu handeln. Folglich scheinen in der Struktur von **D** nur zwei Doppelbindungen vorzuliegen und somit zwei Ringe enthalten zu sein. Wie die drei Signale bei  $1650$ ,  $1616$  und  $1556\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum von **D** mit nur zwei C-C-Doppelbindungen verwirklicht werden können, ist unklar. Allerdings passt das Vorhandensein eines zweiten Ringes zur Beobachtung, dass die Retentionsindizes der Anisole zu hoch waren, um **D** zu entsprechen.

Wenn das Molekülion die Masse 196 Dalton besitzt, stellt sich jedoch die Frage, warum keine Alkylkettenbrüche zu erkennen sind. Statt der Ionen mit  $m/z$  167, 153 und 125 (Ethyl-, Propyl- und Pentylabspaltung) sind die Ionen 169, 151 und 127 zu sehen. Durch HR-MS wurde die Summenformel des Fragments mit  $m/z$  151 auf  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}$  bestimmt. Somit wird ein Fragment abgespalten, welches das Sauerstoffatom beinhaltet. Von einem Molekülion 196 ausgehend, würde dies einer Abspaltung von  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$  entsprechen. Dies bedeutet aber, dass Abspaltungen von  $\text{C}_2\text{H}_3$  und  $\text{C}_5\text{H}_9$  auftreten,

um zu den Ionen bei  $m/z$  169 und 127 zu führen. Da es sich um ein gesättigtes System handelt, müssten diese Abspaltungen unter H-Übertragung ablaufen.

Die zweite Möglichkeit ist ein Molekül mit einem Ring und drei Doppelbindungen. Das Molekülion läge bei  $m/z$  168 und wäre nicht detektierbar. Es würde zur Abspaltung einer Ethylgruppe kommen, wodurch das Fragment bei  $m/z$  169 entstünde. Nachfolgender Verlust von Wasser ergäbe das Fragment der Masse 151. Dies wäre vermutlich mit einem cyclischen  $\alpha$ -Ethylether erklärbar. Das Bruchstück mit  $m/z$  127 resultierte aus einer Pentylabspaltung ausgehend vom Molekülion, was insgesamt für die Existenz einer Isopentylkette spräche. Wäre dies zutreffend, so müsste im Naturstoff **D** eine der Doppelbindungen so gelegen sein, dass die Spaltung in Allylposition zur Butyl- anstelle der Pentylabspaltung führte. Diese Interpretation der Spektren der hydrierten Spezies scheint naheliegender zu sein als die Annahme eines Molekülions mit  $m/z$  196.

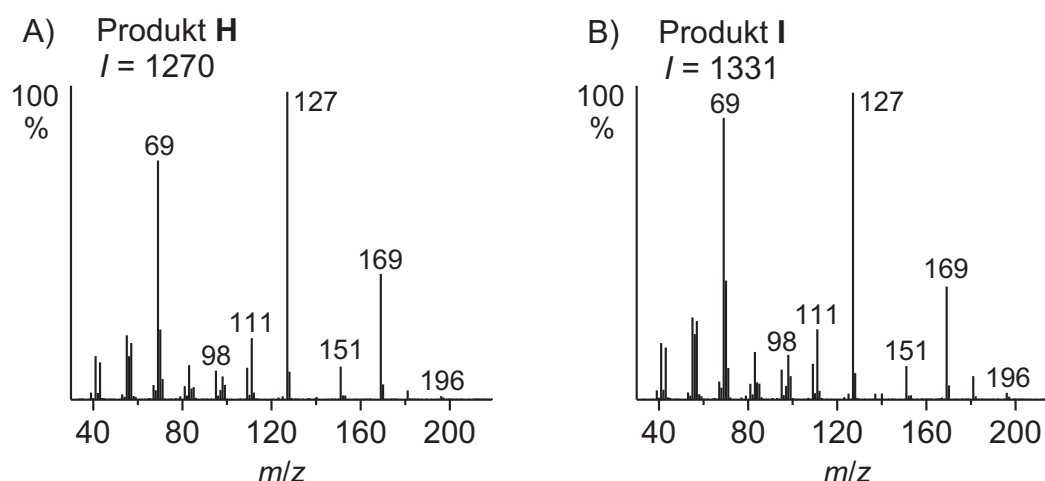


Abbildung 3.42: Massenspektren der beiden aus der Hydrierung von **D** erhaltenen Hauptdiastereomere **H** und **I**.

### 3.4.6 DFT-Simulationen von Kandidaten

Um Einblick in die C-C-Streckschwingungen konjugierter Doppelbindungen in bicyclischen Systemen zu erhalten, wurden die IR-Spektren einiger bicyclischer Kandidatenstrukturen mit zwei Doppelbindungen simuliert. Die Butylkette wurde hierbei nicht eingefügt, um die benötigte Rechenzeit zu minimieren (Abbildung 3.43). Dementspre-

chend sind für den Aufbau der Kandidaten nur maximal neun Kohlenstoffatome verfügbar. Unter der Voraussetzung, dass ein sechsgliedriger Ring aus Kohlenstoffatomen enthalten ist, um die Bildung des Fragments bei  $m/z$  91 zu erlauben, verbleiben nur noch drei Kohlenstoffatome für den Aufbau des restlichen Moleküls. Der Aufbau einer Methylidengruppe erfordert ein weiteres Kohlenstoffatom, sodass lediglich zwei Kohlenstoffatome für den zweiten Ring übrig sind. Naheliegend wäre die Konstruktion eines fünfgliedrigen Rings, entweder in Form eines überbrückten (Oxa)bicyclo[3.1.1]-Systems oder unter Beteiligung des Sauerstoffs als Benzofuran-abgeleitetes Gerüst. Da die beiden Doppelbindungen in Konjugation zueinander liegen sollen, sind überbrückte Ringe in den meisten Fällen durch die *Bredtsche Regel* ausgeschlossen. Die zweite Doppelbindung darf nicht tetrasubstituiert sein, da sie ein C-H-Valenzsignal zeigt.

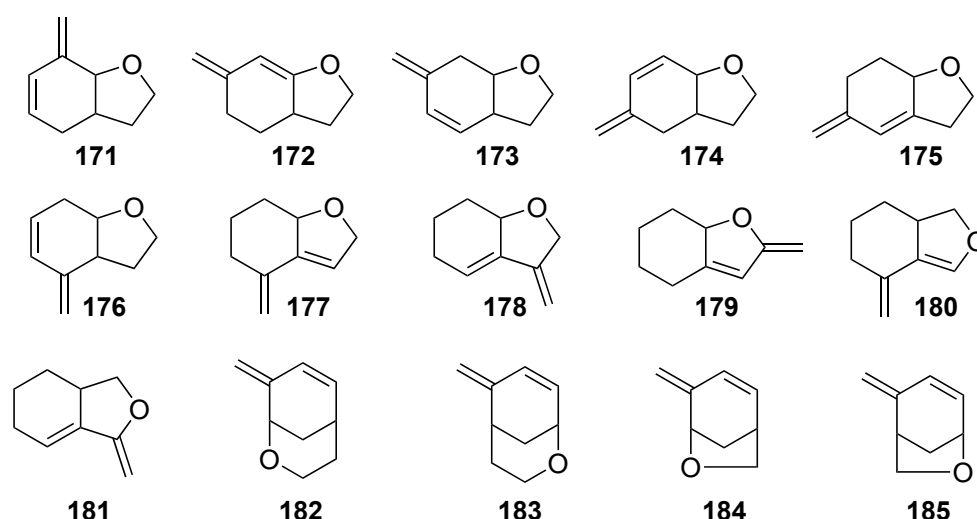


Abbildung 3.43: Strukturen der Kandidaten **171-185**. Alle infrage kommenden Ringe sind *trans*-verknüpft.

Selbstverständlich ist unter Berücksichtigung anderer Ringgrößen der Aufbau einer Vielzahl weiterer Kandidaten möglich, es sollte hiermit nur evaluiert werden, ob eines der Systeme zum Naturstoff vergleichbare C-C-Streckschwingungen der konjugierten Doppelbindungen zeigt. Die aus den Simulationen erhalten Energien der genannten Schwingungen finden sich in Tabelle 3.15.

Tabelle 3.15: Energien der Banden mit Beteiligung der C-C-Doppelbindungen. Berechnet mit B3LYP-D/6-311G(d,p), skaliert mit Faktor 0.975. Intensitäten: (v)w = (sehr) schwach, m = mittel, (v)s = (sehr) stark.

Eintrag	Kandidat	C=C-Valenzen [cm <sup>-1</sup> ]	=CH <sub>2</sub> -Def. [cm <sup>-1</sup> ]
1	<b>171</b>	1664(m), 1612(w)	898(s)
2	<b>172</b>	1670(vs), 1627(w)	862(s)
3	<b>173</b>	1644(m), 1604(w)	891(s)
4	<b>174</b>	1645(m), 1607(m)	889(s)
5	<b>175</b>	1677(w), 1634(m)	895(s)
6	<b>176</b>	1656(m), 1611(w)	889(s)
7	<b>177</b>	1657(w), 1645(w)	889(s)
8	<b>178</b>	1684(m), 1664(m)	873(s)
9	<b>179</b>	1669(vs), 1648(s)	778(s)
10	<b>180</b>	1649(vs)	882(s)
11	<b>181</b>	1692(w), 1663(vs)	792(s)
12	<b>182</b>	1653(m), 1613(w)	902(s)
13	<b>183</b>	1650(w), 1612(m)	896(s)
14	<b>184</b>	1661(s), 1632(vw)	892(s)
15	<b>185</b>	1658(m), 1629(m)	880(s)
16	<b>D</b>	1650(m), 1616(m), 1556(m)	884(s)
17	<b>G</b>	1630(w), 1567(w)	-

Sofort fällt auf, dass alle Vinylether (Tabelle 3.15, Einträge 2, 9, 10, 11) eine sehr intensive C=C-Bande aufweisen. Damit sinkt die Wahrscheinlichkeit beträchtlich, im Naturstoff eine solche funktionelle Gruppe vorliegen zu haben. Die Energie der Deformationsschwingung der Methylidengruppe passt in vielen Fällen gut zum experimentellen Spektrum. Dies untermauert die Zuordnung der Bande im experimentellen Spektrum von Naturstoff **D**. Das Vorliegen einer Methylidengruppe in Konjugation mit einer weiteren Doppelbindung ist also wahrscheinlich. Alle getesteten Systeme, ob überbrückt oder nicht, haben in der Simulation nur zwei Banden im Bereich von 1550 bis 1700 cm<sup>-1</sup>. Die durchgeführten Rechnungen können somit ebenfalls keine Erklärung für die Existenz dreier Signale in diesem Bereich liefern. Die Wahrscheinlichkeit für ein System aus einem Ring mit drei Doppelbindungen ist somit den Simulationen zufolge hoch.



### 3.4.7 Aufbau von Trien-Kandidaten

Basierend auf der Gesamtheit der gesammelten Erkenntnisse lassen sich einige Kandidaten kreieren. An dieser Stelle seien die Pyranerivate **186-189** vorgestellt (Abbildung 3.44). Im Folgenden soll die Erstellung und Eignung dieser Strukturen anhand von Heterocyclus **189** beispielhaft erläutert werden.

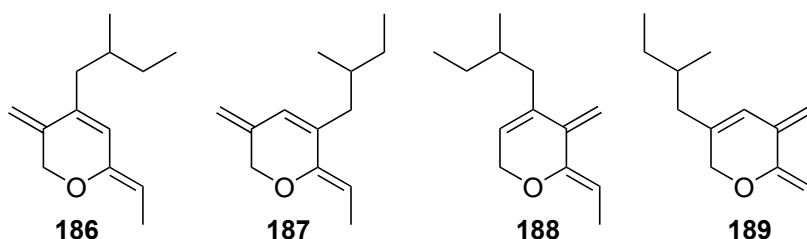
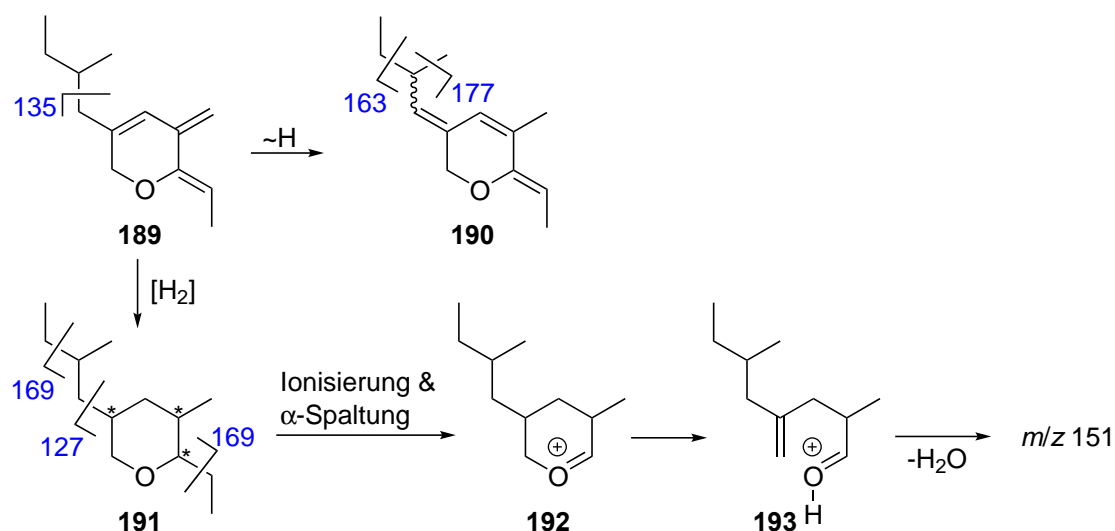


Abbildung 3.44: Die Kandidatenstrukturen **186-189**.

Die ungesättigte Spezies **189** sollte bevorzugt eine Butylkette in allylischer Position abspalten (Abbildung 3.45). Das entstehende Kation wäre hochgradig durch das ausgehende  $\pi$ -System stabilisiert, wodurch ein intensiver Peak bei  $m/z$  135 entstehen sollte. Im IR-Spektrum dürfte das Signal einer Methylidengruppe zu sehen sein. Isomerisierung der Doppelbindungen könnte zu **190** führen. Hierbei könnten die (*E*)- und (*Z*)-Diastereomere entstehen, die den diastereomeren Naturstoffen **F** und **G** entsprechen. Durch die veränderte Lage der Allylposition könnten nun Methyl- und Ethylabspaltungen erfolgen. Die Hydrierung von **189** ergäbe die gesättigte Spezies **191**. Es entstünden drei neue Stereozentren, welche die Anzahl der gesättigten Diastereomere erklären. Sowohl die Abspaltung einer Ethyl- als auch einer Pentylkette wäre möglich. Nach  $\alpha$ -Abspaltung der Ethylgruppe am Ether entstünde Spezies **192**, welche nach Ringöffnung zu **193** Wasser verlieren könnte.<sup>[186]</sup> Tatsächlich zeigt 2-Propyltetrahydropyran ein vergleichbares Fragmentierungsverhalten.<sup>[18]</sup>

Da es sich bei den vier Kandidaten **186-189** um Vinylether handelt, wären in ihren IR-Spektren jedoch unerwünscht intensive Banden der C=C-Valenzschwingungen zu erwarten. Warum die Isomerisierung von **189** zu **190** spontan ablaufen sollte, ist ebenfalls unklar.


 Abbildung 3.45: Visualisierte Erläuterung zur Entwicklung der Kandidatenstruktur **189**.

Der Energiegewinn aus der Umwandlung der Methylidengruppe zu einer trisubstituierten Doppelbindung könnte allerdings bei Verunreinigung des Extrakts mit Kleinstmengen eines Übergangsmetalls möglicherweise zur katalytischen Bildung von **190** zu führen.

An diesem Punkt erscheint die Synthese von Modellsystemen unausweichlich, wobei die gesättigten Verbindungen vermutlich einfacher zugänglich sind als die postulierten Triene. Diese Derivate könnten mit den analytischen Daten der Stoffe **H** und **I** verglichen werden. Desweiteren könnte **D** mit Deuterium Palladium-katalysiert deuteriert werden. Dies würde Sicherheit im Bezug auf die in Struktur **189** vorgeschlagene Ethylidengruppe bringen, da es im deuterierten Naturstoff zum Verlust eines  $\text{C}_2\text{H}_4\text{D}$ -Fragments kommen würde. Die Pentylabspaltung müsste hingegen unverändert stattfinden. In diesem Fall wären die leicht abspaltbaren Seitenketten in den Verbindungen **H** und **I** eindeutig identifizierbar. Die restlichen Atome dürften dann Teil des Rings oder Methylgruppen sein.

Trotz der zahlreichen Informationen über **D** konnte der Naturstoff bisher nicht identifiziert werden. Noch immer kommen einige Isomere in Frage. Die in den Pyranen **186-189** vorhandenen Struktur motive spielen aber vermutlich eine Rolle in der Struktur von Naturstoff **D**. Dank GC/DD-FTIR-Analysen und Mikro-Derivatisierung gelang es somit, wesentliche Informationen zur Struktur dieser Verbindung zu erhalten.

## 3.5 Stickstoffhaltige Naturstoffe aus *Hypogastrura viatica*

### 3.5.1 Der Springschwanz *Hypogastrura viatica*

Collembolen, oder Springschwänze, sind eine Ordnung weltweit verbreiteter kleiner Hexapoden, die rund 8700 Arten umfasst.<sup>[187]</sup> Die bis zu 1.9 mm langen, dunkelblauen Exemplare von *H. viatica* finden sich in Litoralzonen und tolerieren Salzwasser.<sup>[188]</sup> Die Erstbeschreibung der Art erfolgte 1872 in Schweden.

Es ist schon lange bekannt, dass Collembolen über chemische Stoffe kommunizieren.<sup>[189,190]</sup> Die Cuticula dieser Hexapoden enthalten eine Vielzahl an Stoffen. Unter anderem wurden 2-Aminobenzol (**194**) in *Neanura muscorum*,<sup>[191]</sup> die Benzoessäurederivate **196** und **197** in *Ceratophysella denticulata*<sup>[192]</sup> und verschiedene Pyridopyrazine in *Tetrodontophora bielanensis*<sup>[193]</sup> gefunden, die den Tieren als Fraßschutz gegen Räuber dienen (Abbildung 3.46). Außerdem wurde mit Viaticen A (**195**) ein irreguläres Tetraterpen aus *H. viatica* identifiziert, welches möglicherweise zu den superhydrophoben Eigenschaften der Oberflächen der Springschwänze beiträgt.<sup>[194]</sup>

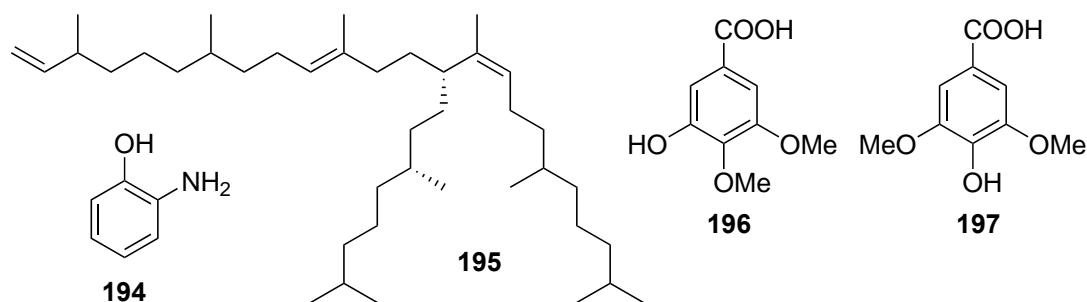


Abbildung 3.46: Verschiedene Substanzen aus der Cuticula von Springschwänzen.<sup>[191–194]</sup>

### 3.5.2 Die unbekannten Naturstoffe J bis O

Bei der GC/MS-Analyse von vier DCM-Extrakten intakter Collembolen der Art *H. viatica* wurden die unbekannten Naturstoffe **J** bis **N** entdeckt. **J** und **K** waren in allen Proben in größeren Mengen enthalten, während es sich bei den Stoffen **L**, **M** und **N** um Spurenkompontenten handelt. Nach einer Fraktionierung der Extrakte zwischen *n*-Hexan

und Methanol, die erfolgte, um die polaren Komponenten anzureichern, wurde außerdem Substanz **O** gefunden, die sich in den ursprünglichen DCM-Extrakten jedoch nicht nachweisen ließ. Von **J** und **K** konnten mittels HR-MS die Summenformeln bestimmt werden (Tabelle 3.16).

Tabelle 3.16: Molekulargewichte, Retentionsindizes und bekannte Summenformeln der Naturstoffe **J** bis **O**.

Eintrag	Naturstoff	Molekulargewicht [g/mol]	Retentionsindex	Summenformel
1	<b>J</b>	133	1473	$C_7H_7N_3$
2	<b>K</b>	168	1794	$C_7H_{12}N_4O$
3	<b>L</b>	88	1030	
4	<b>M</b>	143	1407	
5	<b>N</b>	154	1719	
6	<b>O</b>	131	1100	

Zuerst wurden die Hauptkomponenten der Extrakte, **J** und **K**, untersucht, da deren Summenformeln bereits bekannt waren (Abbildung 3.47).

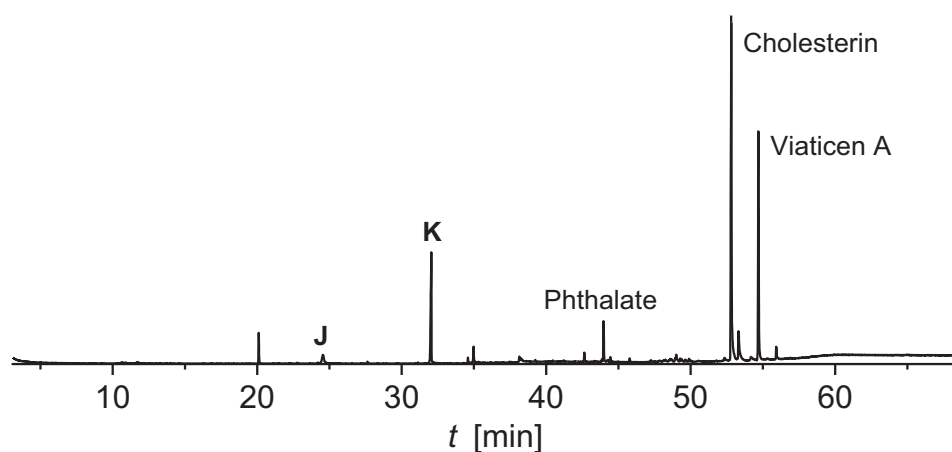


Abbildung 3.47: TIC eines DCM-Extrakts von *H. viatica*.

### 3.5.3 GC/MS- und GC/DD-FTIR-Analysen des Naturstoffs J

Hochaufgelöste Massenspektrometrie offenbarte die Summenformel von **J** als  $C_7H_7N_3$  (gem. 133.06337, ber. 133.06400). Es stehen somit sechs Doppelbindungsäquivalente zur Verfügung. Bei einem Molekül dieser Größe liegt es nahe, dass es sich um einen Aromaten handelt. Das Massenspektrum der Verbindung offenbart nur wenige strukturelle Details (Abbildung 3.48 A). Der sehr intensive Moleküllionenpeak bei  $m/z$  133 unterstreicht den aromatischen Charakter der Substanz.

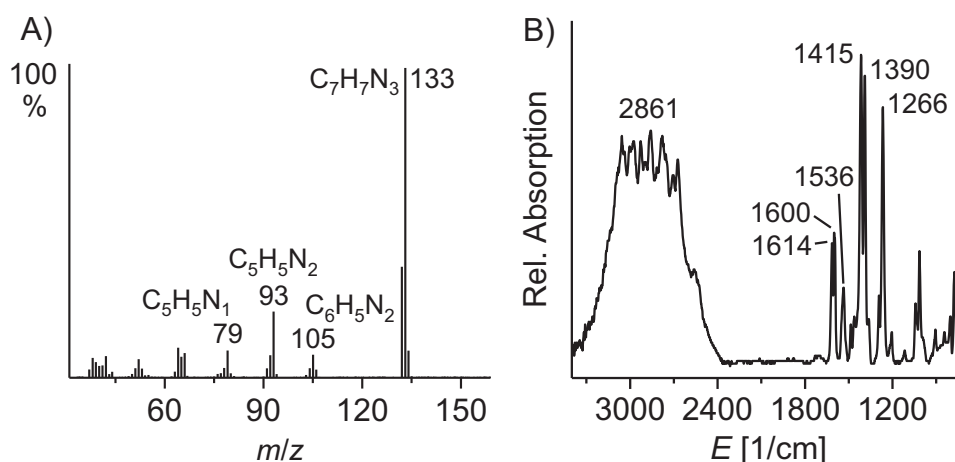
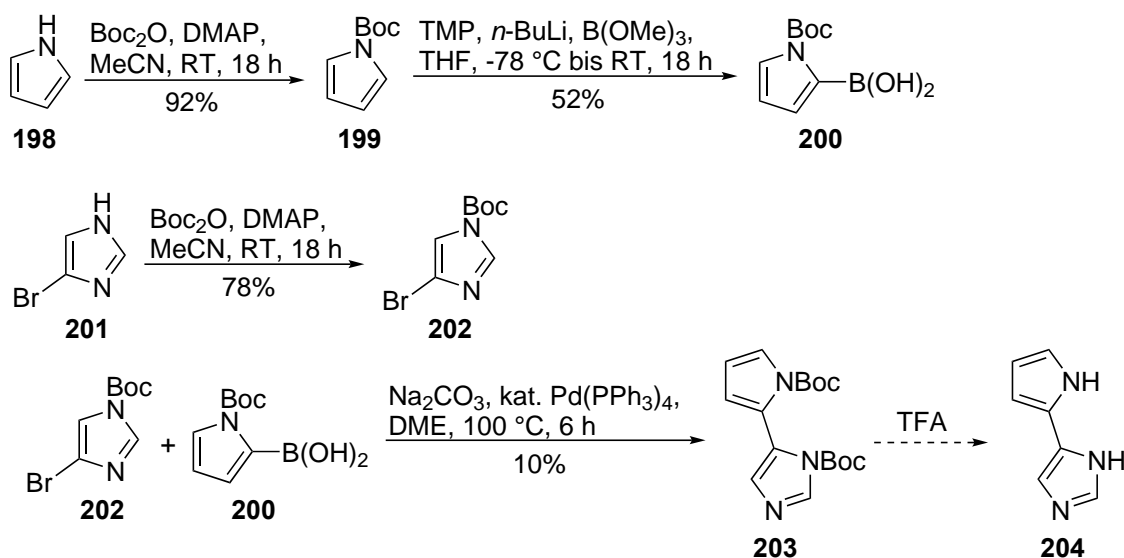


Abbildung 3.48: A) Massenspektrum und B) Infrarotspektrum des Naturstoffs **J**.

Wesentlich aussagekräftiger ist das IR-Spektrum von **J**. Sofort fällt die sehr breite Bande der N-H-Streckschwingung bei 2861  $cm^{-1}$  ins Auge (Abbildung 3.48). Diese liegt bei ungewöhnlich niedriger Energie. Es ist also anzunehmen, dass das Wasserstoffatom an ein Stickstoffatom in einem aromatischen System gebunden ist. Strukturen mit mehreren Stickstoffatomen und einer solchen N-H-Bindung wie Imidazole oder Pyrazole zeigen derartige N-H-Schwingungen, die durch die Bildung intermolekularer Wasserstoffbrücken hervorgerufen werden.<sup>[195]</sup> Denkbar wäre auch ein Pyrrol, da im übrigen Molekül noch genügend Stickstoffatome für die Ausbildung des nötigen intermolekularen Wasserstoffbrückensystems verfügbar sind. Notwendig ist in jedem Fall ein fünfgliedriger, aromatischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen. Die drei Banden bei 1614, 1600 und 1536  $cm^{-1}$  entsprechen vermutlich den aromatischen Ringschwingungen des Moleküls. Die Energie dieser Schwingungen passt gut zu einem Imidazolring.<sup>[196]</sup>

### 3.5.4 Aufklärung der Struktur des Naturstoffs J

Es kommen grundsätzlich zwei Gruppen von Molekülen für **J** in Frage. Dies sind zum einen annelierte bicyclische Aromaten und zum anderen durch eine Einfachbindung verbundene Ringe. Zuerst wurde ein Kandidat mit nicht-annelierten Ringen synthetisiert (Schema 3.20).



Schema 3.20: Synthese des Heteroaromaten **204**.

Nach eingehender Betrachtung des Fragmentierungsverhaltens phenylsubstituierter fünfgliedriger Heteroaromaten in der NIST-Datenbank<sup>[18]</sup> wurde **204** als vielversprechender Kandidat identifiziert. Nach Herstellung der *N*-geschützten Kupplungspartner **200** und **202** aus Pyrrol (**198**) und 4-Bromimidazol (**201**) wurde durch eine Suzuki-Miyaura-Kupplung mit  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  der instabile Heteroaromat **203** erhalten.<sup>[197,198]</sup> Eine Entschützung zu **204** gelang im Kleinstmaßstab mit verdünnter Trifluoressigsäure.

Tatsächlich zeigt das Massenspektrum von **204** alle erwarteten Signale, wenn auch in abweichenden relativen Intensitäten (Abbildung 3.49). Darüber hinaus ist der Retentionsindex des synthetischen Aromaten mit über 1700 zu hoch. Der Naturstoff eluiert mit 1473 Einheiten deutlich früher. Dies lässt jedoch einen wichtigen Schluss zu. Bei Naturstoff **J** handelt es sich wahrscheinlich um einen Heteroaromaten mit zwei annelierten Ringen, da ein nicht-anneliertes System einen signifikant abweichenden Retentionsindex aufweist. Auffallend ist auch die unterschiedliche Intensität der  $[\text{M}-1]^+$ -Peaks in den Massenspektren von **J** und **204**. Es wäre möglich, dass dieser bei **J** stärker ausgeprägt

ist, weil sich eine Methylgruppe an einem der Heterocyclen befindet. Würde im Molekülradikalkation an der Methylgruppe ein H-Radikal abgespalten werden, so könnte die entstehende kationische Spezies durch den +M-Effekt des Stickstoffs stabilisiert werden.

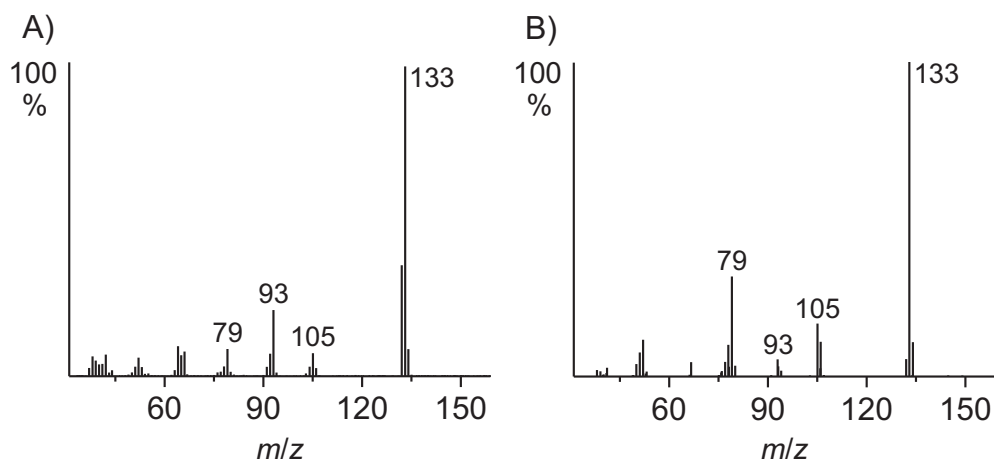


Abbildung 3.49: Massenspektren von A) Naturstoff **J** und B) Heteroaromat **204**.

Mit den Pyrido[2,3-*b*]pyrazinen **205-207** sind bereits annelierte Heterocyclen aus Springschwänzen bekannt (Abbildung 3.50).<sup>[193]</sup> Die Isopropyl-Gruppe in **206** macht Valin als Vorläufermolekül wahrscheinlich. Würde auf dem gleichen Wege Essigsäure umgesetzt, könnte **208** entstehen.

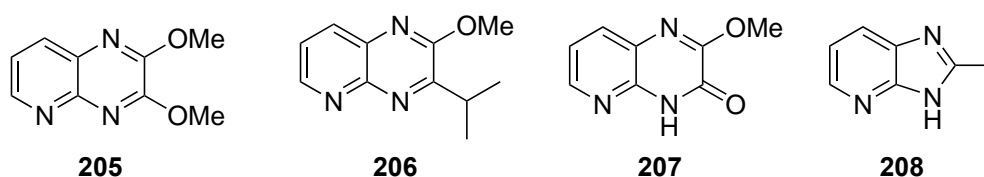


Abbildung 3.50: Strukturen der Verbindungen **205-208**.

Diese Verbindung würde alle postulierten strukturellen Voraussetzungen erfüllen. Verbindung **208** ist kommerziell erhältlich und konnte ohne Synthesaufwand mit dem Naturstoff verglichen werden. Tatsächlich erwies sich **208** in GC/MS-Analysen als der gesuchte Naturstoff **J** (Abbildung 3.51). Eine biosynthetische Verwandtschaft zu den Pyrido[2,3-*b*]pyrazinen **205-207** liegt nahe. Da auch deren Biosynthese bisher ungeklärt ist, konnte dies jedoch nicht bewiesen werden.

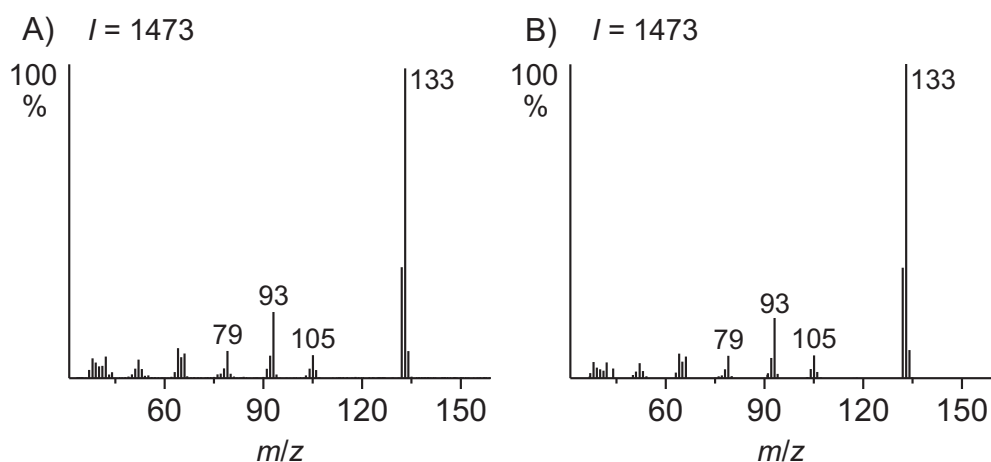


Abbildung 3.51: Massenspektren von A) Naturstoff **J** und B) Verbindung **208**.

### 3.5.5 GC/MS- und GC/DD-FTIR-Analysen des Naturstoffs **K**

Die Summenformel des Naturstoffs **K** wurde mittels HR-MS auf  $C_7H_{12}N_4O$  (gem. 168.10185, ber. 168.10111) bestimmt (Abbildung 3.52). Das EI-Massenspektrum der Verbindung zeigt eine Methylabspaltung (M-15) aber keine weiteren Alkylkettenbrüche. Das ist insofern ungewöhnlich, als Methylradikale energetisch sehr ungünstig sind. Außerdem wird ein  $C_2H_6N$ -Fragment abgespalten (M-44). Für die Verbindung wurde ein Retentionsindex von 1794 bestimmt.

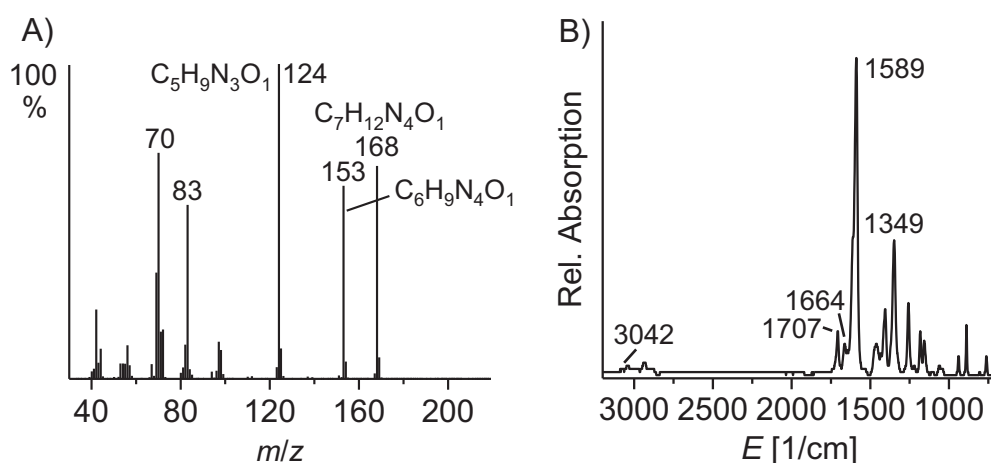


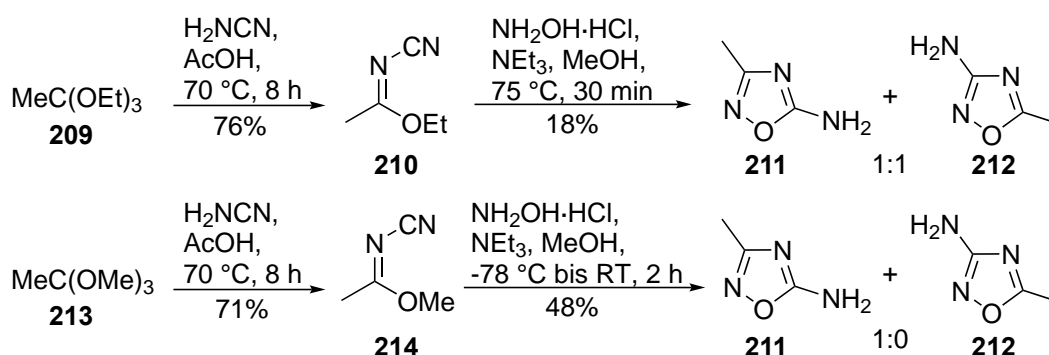
Abbildung 3.52: A) Massenspektrum und B) Infrarotspektrum des Naturstoffs **K**.



Das Infrarotspektrum von **K** enthält überraschenderweise keine N-H oder O-H-Schwingungsbanden. Somit kann es sich bei dem erwähnten C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N-Fragment nur um eine Dimethylamino-Gruppe handeln, eine in Naturstoffen eher ungewöhnliche funktionelle Gruppe. Weiterhin handelt es sich bei **K** weder um einen Alkohol noch ein primäres oder sekundäres Amin. Da auch keine Carbonylfunktion erkennbar ist, muss das Sauerstoffatom zwei Einfachbindungen besitzen. Die sehr intensive Bande bei 1589 cm<sup>-1</sup> könnte zu einer Guanidin-/Amidinfunktion zugehörig sein oder aus einem Oxadiazol stammen.<sup>[199]</sup>

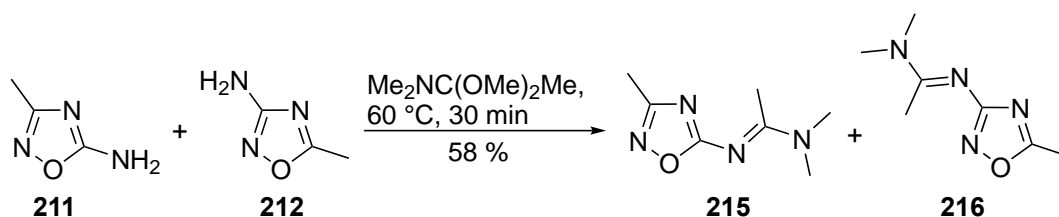
### 3.5.6 Oxadiazole als Kandidaten für Naturstoff **K**

In einem ersten Versuch wurde ein Kandidat mit Oxadiazolkern und Amidinseitenkette synthetisiert. Die Route über das Cyanoacetimidat **210** führte zu einem Gemisch der isomeren Amine **211** und **212** (Schema 3.21).<sup>[200,201]</sup> Durch starkes Absenken der Reaktionstemperatur konnte hier jedoch eine Selektivität erreicht werden, dank welcher die beiden Produkte mittels N,H-HMBC-NMR-Spektroskopie eindeutig zugeordnet werden konnten, da ausschließlich **211** entstand. Im N,H-HMBC-NMR-Spektrum zeigt die Methylgruppe in **211** eine Korrelation mit zwei Stickstoffatomen, während in **212** nur die Kopplung zu einem Stickstoffatom detektiert wird.



Schema 3.21: Synthese der beiden Amine **211** und **212**.<sup>[200,201]</sup>

Die abschließende Kondensation mit Dimethylformamid-Dimethylacetal ergab dementsprechend die beiden Produkte **215** und **216**.<sup>[202]</sup> Auch hier wurde sowohl die Mischung beider Isomere als auch die Reinverbindung **216** dargestellt (Schema 3.22).



Schema 3.22: Synthese der Heteroaromaten **215** und **216**.<sup>[202]</sup>

Von diesen Verbindungen ist eine Abspaltbarkeit des Dimethylamino-Teils der Amidin-Gruppe sowie eine Methylabspaltung vom aromatischen Ring zu erwarten, woraus die beiden Hauptsignale im Massenspektrum des Naturstoffs resultieren sollten. Der Oxa-diazolring könnte die intensive Bande bei  $1589\text{ cm}^{-1}$  erklären und weitere Schwingungen mit Doppelbindungs-beteiligung könnten zu den Banden bei  $1664$  und  $1707\text{ cm}^{-1}$  führen.

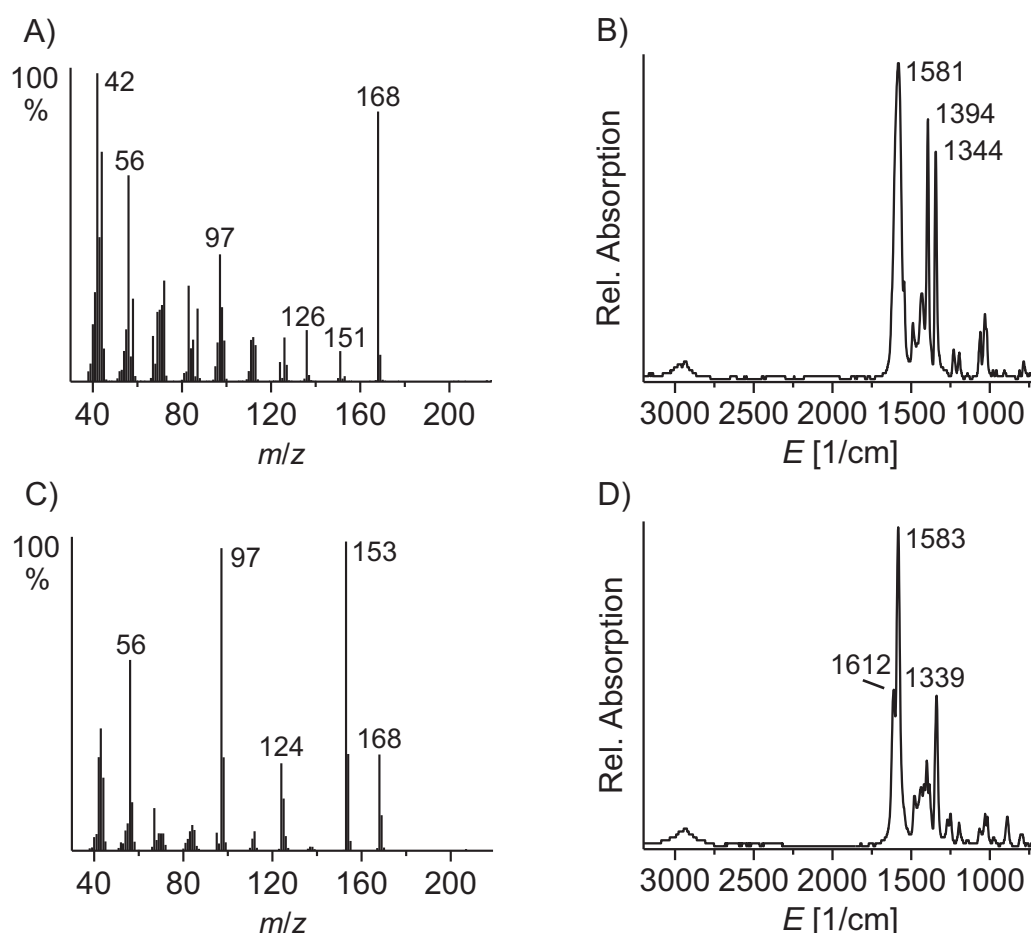


Abbildung 3.53: A) Massenspektrum und B) Infrarotspektrum von **215** sowie C) Massenspektrum und D) Infrarotspektrum von **216**.

In ihren Massenspektren unterscheiden sich die Amidine **215** und **216** grundlegend (Abbildung 3.53). Bei der Fragmentierung von **215** scheint ein schneller Verlust von  $\text{H}_2$  stattzufinden, was die Bildung eines Fragments mit  $m/z$  151 möglich macht. **216** zerfällt ähnlich zum Naturstoff im Hinblick auf die erwarteten Fragmente bei  $m/z$  153 und 124. Der aromatische Ring fragmentiert jedoch relativ leicht, sodass die Intensität des Molekülionenpeaks niedriger ist. Außerdem wird die Dimethylamino-Gruppe im Vergleich zum Naturstoff leichter abgespalten. Sowohl **215** als auch **216** zeigen die erwartete sehr intensive Bande bei etwa  $1590\text{ cm}^{-1}$  in ihren IR-Spektren.

Beide Verbindungen weichen klar vom Naturstoff **K** ab. Insbesondere die Bande bei  $1707\text{ cm}^{-1}$  findet keine Entsprechung in den IR-Spektren der Kandidaten.

### 3.5.7 Identifizierung des Naturstoffs L

Eine detaillierte Untersuchung der DCM-Extrakte von *H. viatica* führte zu der Entdeckung weiterer Naturstoffe mit Dimethylamino-Gruppe. Verbindung **L** konnte mittels GC/MS und GC/DD-FTIR analysiert werden (Abbildung 3.54 C). Ein Vergleich des Massenspektrums mit der NIST-Datenbank<sup>[18]</sup> ließ *N,N*-Dimethylharnstoff (**217**) als wahrscheinlichen Kandidaten für **L** erscheinen.

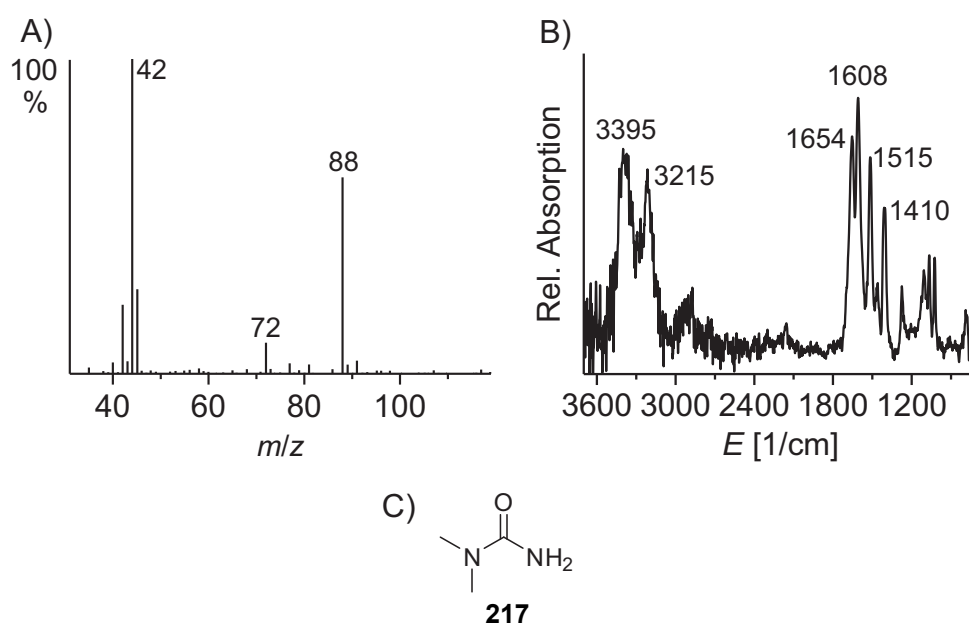


Abbildung 3.54: A) Massenspektrum und B) Infrarotspektrum von Naturstoff **L**. C) Struktur von *N,N*-Dimethylharnstoff (**217**).

Das IR-Spektrum unterstützte diese Hypothese durch die beiden breiten N-H-Banden über  $3000\text{ cm}^{-1}$  und die Carbonyl-Bande bei  $1654\text{ cm}^{-1}$  (Abbildung 3.54 B). Dies ist insofern interessant, als Naturstoff **K** ebenfalls eine Dimethylamino-Gruppe besitzen sollte. Harnstoff **217** könnte also ein Abbauprodukt oder ein Vorläufer von **K** sein. Das Massenspektrum von **217** enthält ein Signal bei  $m/z$  72, welches aus der Abspaltung der  $\text{NH}_2$ -Gruppe hervorgehen dürfte.

Ein Vergleich der Massenspektren und Retentionsindizes ( $I_{\text{nat.}}$ : 1030,  $I_{\text{syn.}}$ : 1030) von Naturstoff **L** und einer kommerziellen Probe von *N,N*-Dimethylharnstoff (**217**) bestätigte die Strukturzuordnung.

### 3.5.8 Identifizierung des Naturstoffs M

Die geringe Konzentration von Naturstoff **M** ermöglichte keine Bestimmung der Summenformel durch HR-MS-Analyse, jedoch offenbarte die GC/MS-Analyse eine Molekülmasse von 143 Dalton (Abbildung 3.55 A). Aufgrund der ungeraden Molekülmasse muss eine ungerade Anzahl von Stickstoffatomen in der Struktur vorhanden sein. Die Fragmente mit  $m/z$  72 und 44 weisen auf einen Dimethylharnstoff hin. In diesem Falle würde es sich um die Fragmente der Summenformeln  $\text{NMe}_2^+$  und  $\text{CONMe}_2^+$  aus den  $\alpha$ -Spaltungen des Harnstoffs handeln. Das Basision bei  $m/z$  99 resultierte somit aus der Abspaltung eines  $\text{NMe}_2$ -Radikals vom Molekülradikalkation bei  $m/z$  143.

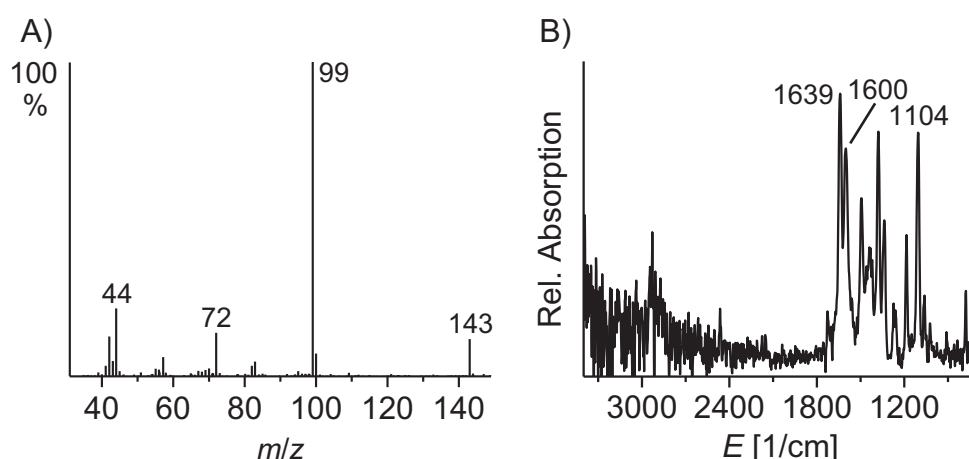
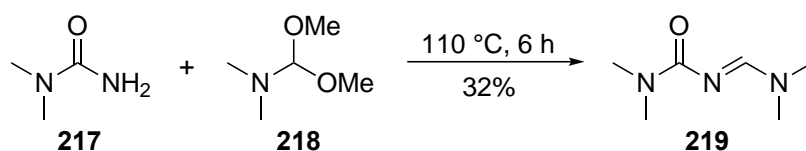


Abbildung 3.55: A) Massenspektrum und B) Infrarotspektrum von Naturstoff **M**.

Durch den Einsatz des GC/DD-FTIR konnte ein IR-Spektrum niedriger Auflösung gewonnen werden (Abbildung 3.55 B). Die sehr intensive Bande bei  $1639\text{ cm}^{-1}$  liegt in einem ähnlichen Bereich wie die Carbonylbande von Harnstoff **217**. Das Vorhandensein von O-H oder N-H-Schwingungen kann auf Basis des IR-Spektrums nicht sicher ausgeschlossen werden, erscheint jedoch unwahrscheinlich. Unter diesen Voraussetzungen kann es sich bei der Bande bei  $1600\text{ cm}^{-1}$  nicht um eine N-H-Deformationsschwingung handeln. Als vielversprechender Kandidat wurde schließlich **219** hergestellt, in dem eine Amidingruppe vorhanden ist, die diese Bande hervorrufen kann. Durch die Kondensation von *N,N*-Dimethylharnstoff (**217**) mit Acetal **218** nach einer Vorschrift von *Tiritiris et al.*<sup>[203]</sup> konnte **219** in einem Schritt mit 32% Ausbeute erhalten werden (Schema 3.23).



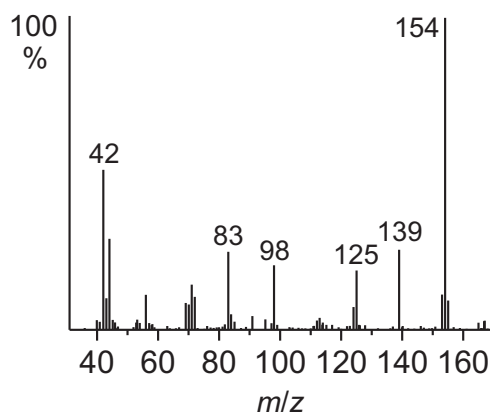
Schema 3.23: Synthese von **219** aus Harnstoff **217**.

Durch einen Vergleich der Massenspektren, IR-Spektren und Retentionsindizes ( $I_{\text{nat.}}$ : 1407,  $I_{\text{syn.}}$ : 1407) von Naturstoff **M** und dem synthetischen Harnstoff **219** konnte die Strukturzuordnung bestätigt werden.

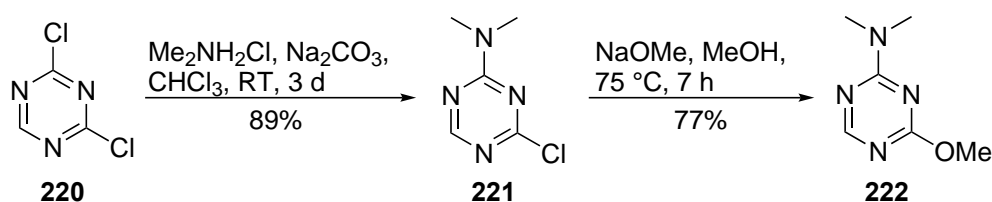
Die strukturelle Verwandtschaft von **219** mit *N,N*-Dimethylharnstoff (**217**) ist offensichtlich. Tatsächlich stellt sich die Frage, ob **219** nicht sogar als Kondensationsprodukt zweier Moleküle von Harnstoff **217** aufgefasst werden kann. Es ist durchaus möglich, dass **217** von *H. viatica* erst durch den Abbau von **219** gebildet wird.

### 3.5.9 Studien zur Identifizierung von Naturstoff N

Von Naturstoff **N** konnte aufgrund seiner sehr niedrigen Konzentration kein IR-Spektrum aufgenommen werden, sodass nur ein Massenspektrum für die Identifizierung zur Verfügung stand (Abbildung 3.56). Die Spektrendatenbank NIST<sup>[18]</sup> schlägt für diese Verbindung die Struktur **222** vor. Triazin **222** hat laut Datenbank einen Retentionsindex von 1719 auf einer unpolaren GC-Säule, was exakt dem Naturstoff entspräche. Das hinterlegte Massenspektrum ist nahezu deckungsgleich mit dem gemessenen.

Abbildung 3.56: Massenspektrum von Naturstoff **N**.

Um die analytischen Daten von **N** und **222** miteinander zu vergleichen, wurde eine Synthese der Verbindung durchgeführt. Ausgehend vom dichlorierten Triazin **220** wurden die Halogensubstituenten sukzessive durch nucleophile aromatische Substitution ausgetauscht (Schema 3.24). Dies erfolgte in Anlehnung an Literaturvorschriften für die Umsetzung von Cyanurchlorid.<sup>[204]</sup>

Schema 3.24: Synthese von **222** aus Triazin **220**.

Tatsächlich sind sich die Massenspektren von Naturstoff **N** und Triazin **222** sehr ähnlich (Abbildung 3.57). Die Retentionsindizes der beiden Verbindungen liegen jedoch weit auseinander. So trennen die beiden Substanzen über 400 Einheiten ( $I_{\text{nat.}}$ : 1719,  $I_{\text{222}}$ : 1302). Im Naturstoff liegt somit vermutlich eine längere Seitenkette und kein sechsgliedriger Aromat vor.

Die größten Unterschiede in den beiden Massenspektren finden sich in den relativen Intensitäten der Fragmente mit  $m/z$  69 und 83 sowie im Vorhandensein eines Fragments mit  $m/z$  96 im Syntheseprodukt **222** anstelle des Fragments  $m/z$  98 im Naturstoff. Das in der NIST-Datenbank hinterlegte Spektrum für **222** ist daher offenbar falsch.

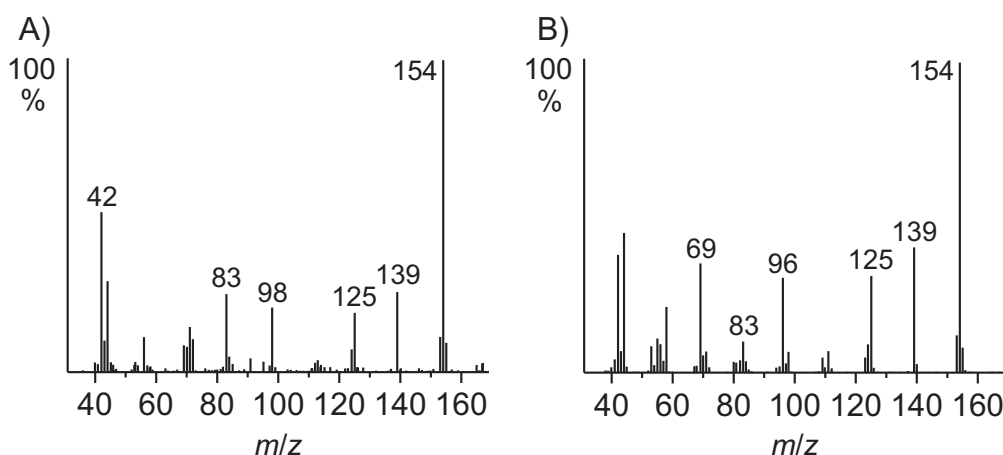


Abbildung 3.57: Massenspektrum von A) Naturstoff **N** und B) synthetischem **222**.

Von übergeordnetem Interesse ist an dieser Stelle das IR-Spektrum der Verbindung **222**, da diese ein Guanidin-artiges Strukturmotiv enthält, welches auch von Bedeutung für die Identifizierung von Naturstoff **K** ist. Diese funktionelle Gruppe dürfte für die Bande bei  $1592\text{ cm}^{-1}$  verantwortlich sein (Abbildung 3.58). Auch wenn Triazine aufgrund des niedrigen Retentionsindex von **222** nicht als Kandidaten für **K** in Frage kommen, sind Guanidin-Motive eindeutig geeignet, sehr intensive Banden bei etwa  $1590\text{ cm}^{-1}$  hervorzurufen.

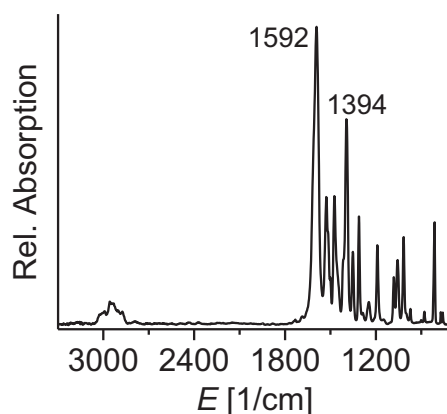


Abbildung 3.58: IR-Spektrum von Triazin **222**.

### 3.5.10 Identifizierung des Naturstoffs O

Substanz **O** konnte nur in den polaren Fraktionen einer Fraktionierung zwischen *n*-Hexan und Methanol gefunden werden. Diese Fraktionierung diente der Anreicherung der polaren Substanzen und der Entfernung von Weichmachern, Cholesterin und

Viaticen. Dementsprechend ist nicht eindeutig klar, ob **O** ein Naturstoff oder ein Methanolyse-Produkt ist. Das Erhitzen eines Aliquots eines der DCM-Extrakte von *H. viatica* in Methanol führte nicht zu verstärkter Bildung von **O**.

Das Massenspektrum von **O** zeigt abgesehen vom Molekülion mit  $m/z$  131 nur einen intensiven Peak bei  $m/z$  72. Wie bereits bei den Naturstoffen **K** und **M** wurde aufgrund dieses Signals eine Dimethylamid-Gruppe in der Struktur von **O** vermutet (Abbildung 3.59).

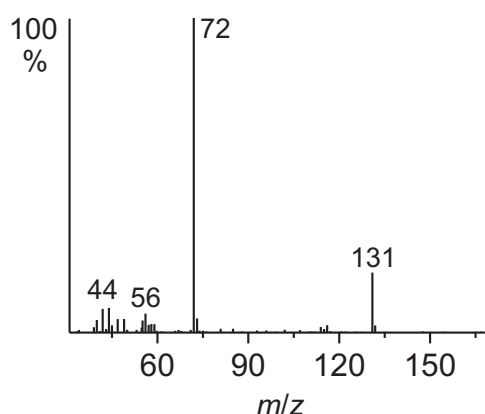
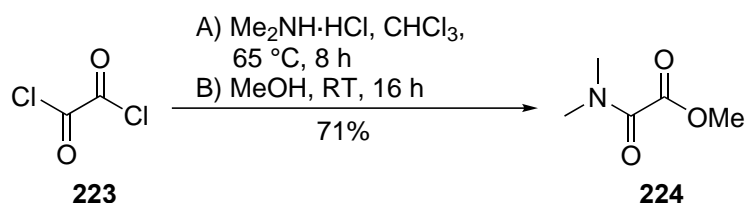


Abbildung 3.59: Massenspektrum von Substanz **O**.

Eine Suche in der NIST-Datenbank<sup>[18]</sup> ergab Verbindung **224** als wahrscheinlichsten Treffer. Diese Hypothese konnte durch eine kurze Synthese der Substanz aus Oxalylchlorid bestätigt werden (Schema 3.25).<sup>[205]</sup> Sowohl die Massenspektren als auch die Retentionsindizes von Naturstoff **O** und Verbindung **224** untermauern die Zuordnung ( $I_{\text{nat.}}$ : 1100,  $I_{\text{syn.}}$ : 1098).



Schema 3.25: Synthese von **224** aus Oxalylchlorid (**223**).



Somit wurden die Strukturen der Verbindungen **J**, **L**, **M** und **O** aufgeklärt, die von **K** und **N** jedoch nicht. Während zu Naturstoff **N** nur wenige Informationen erhalten wurden, sind von der Hauptkomponente **K** sowohl ein hochaufgelöstes EI-Massenspektrum als auch ein Infrarotspektrum verfügbar. **K** enthält ein Strukturmotiv, welches eine intensive Bande bei  $1589\text{ cm}^{-1}$  hervorruft. Hierfür kommt eine Amidin- oder Guanidinfunktion ebenso in Frage wie ein Oxadiazolring. Sicher ist auch das Vorhandensein einer Dimethylamino-Gruppe. Der Neutralverlust eines  $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$ -Fragments kombiniert mit der Abwesenheit einer N-H-Schwingung im IR-Spektrum lässt keinen anderen Schluss zu. Die ungewöhnliche C-N-Bindungsspaltung muss durch einen aktivierenden Einfluss ermöglicht werden, ebenso wie die energetisch ungünstige Abspaltung einer Methylgruppe. Die Ionen, die aus diesen beiden Abspaltungen resultieren, haben eine hohe Intensität im Massenspektrum und sind dementsprechend vergleichsweise stabil. Zusammen mit der hohen Anzahl von vier Doppelbindungsäquivalenten ist eine heterocyclische Struktur von **K** deshalb wahrscheinlich.

### 3.5.11 Überprüfung der Simulierbarkeit der gefundenen Verbindungen

Durch die Identifizierung mehrerer stickstoffhaltiger Verbindungen mit unterschiedlichen Strukturmotiven bot sich nun die Gelegenheit, DFT-Simulationen auf bekannte Naturstoffe anzuwenden. Die Motivation dieser Untersuchung war, zu klären, ob weitere verwandte Naturstoffe mit dieser Methode identifiziert werden könnten.

Die simulierten IR-Spektren der Wasserstoffbrücken-ausbildenden Verbindungen **208** und **217** auf B3LYP-D/6-11G(d,p)-Niveau unterscheiden sich von den gemessenen Spektren deutlich (Abbildung 3.60 A und B). Wie bereits bei den Untersuchungen der Terpenalkohole in Abschnitt 3.1.3 führen die starken intermolekularen Wechselwirkungen zu deutlichen Abweichungen in den berechneten Spektren. Demgegenüber zeigen Simulation und Experiment bei den stickstoffhaltigen Verbindungen **224** und **219** höhere Übereinstimmungen. Auch wenn hier keine Wasserstoffbrücken ausgebildet werden können, so sind diese Verbindungen doch hochgradig polar und sollten etwa über Dipol-Dipol-Wechselwirkungen in Kontakt stehen. Offensichtlich führen diese Wechselwirkungen im Festkörper nicht zu einer signifikanten Abweichung von der Simulation.

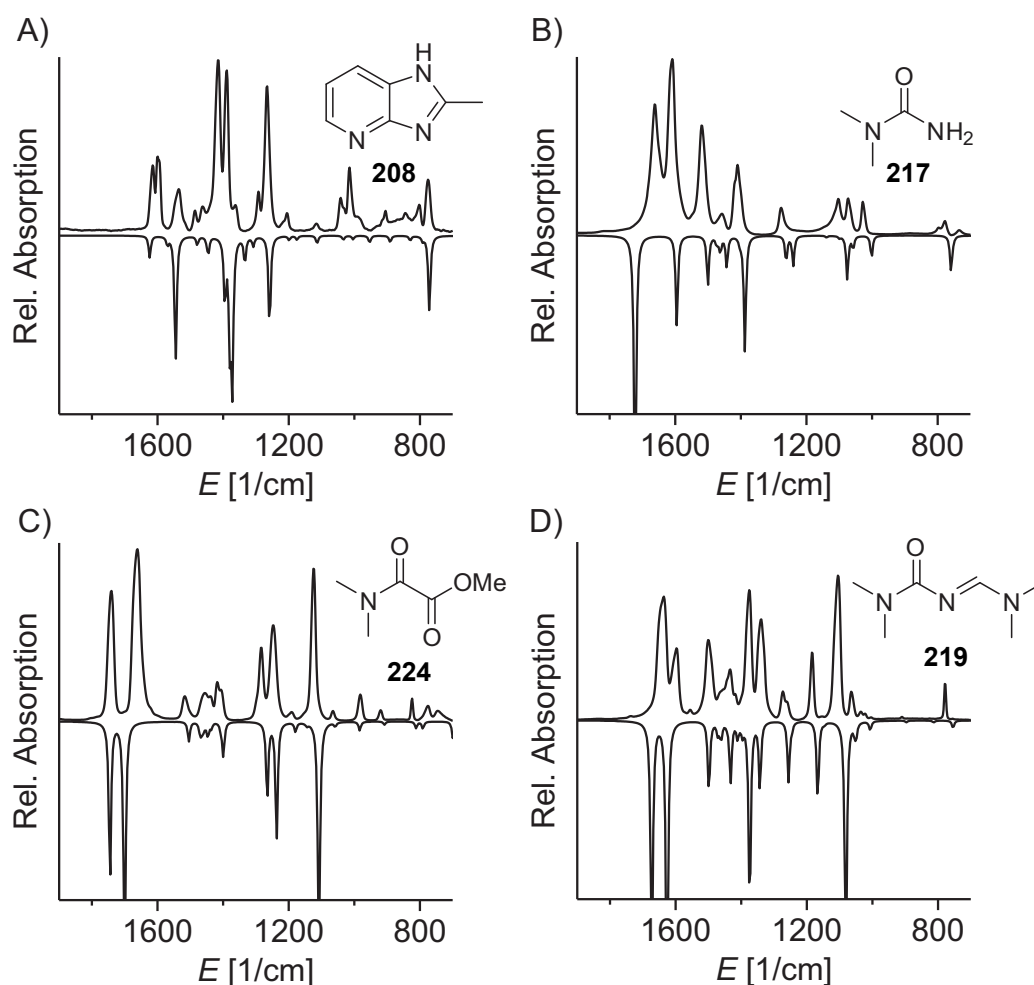


Abbildung 3.60: Gemessene IR-Spektren (positives Vorzeichen) und Simulationen (negatives Vorzeichen) der gezeigten Verbindungen. B3LYP-D/6-311G(d,p), Skalierungsfaktor: 0.975.

Eine interessante Möglichkeit ergibt sich aus dem Vorhandensein einer Kristallstruktur von **219** in der Literatur.<sup>[203]</sup> Im Einkristall liegt diese Verbindung in Dimeren vor, bedingt durch die Wechselwirkung der Sauerstoffatome mit C-H-Bindungen eines zweiten Moleküls. Werden zwei mit MMFF94 optimierte Moleküle ungefähr auf diese Weise angeordnet, so lässt sich mit einer DFT-Methode (B3LYP-D/6-311G(d,p)) tatsächlich ein Minimum für ein solchermaßen angeordnetes Dimer finden (Abbildung 3.61 C). Von diesem wurde ebenfalls ein IR-Spektrum simuliert.

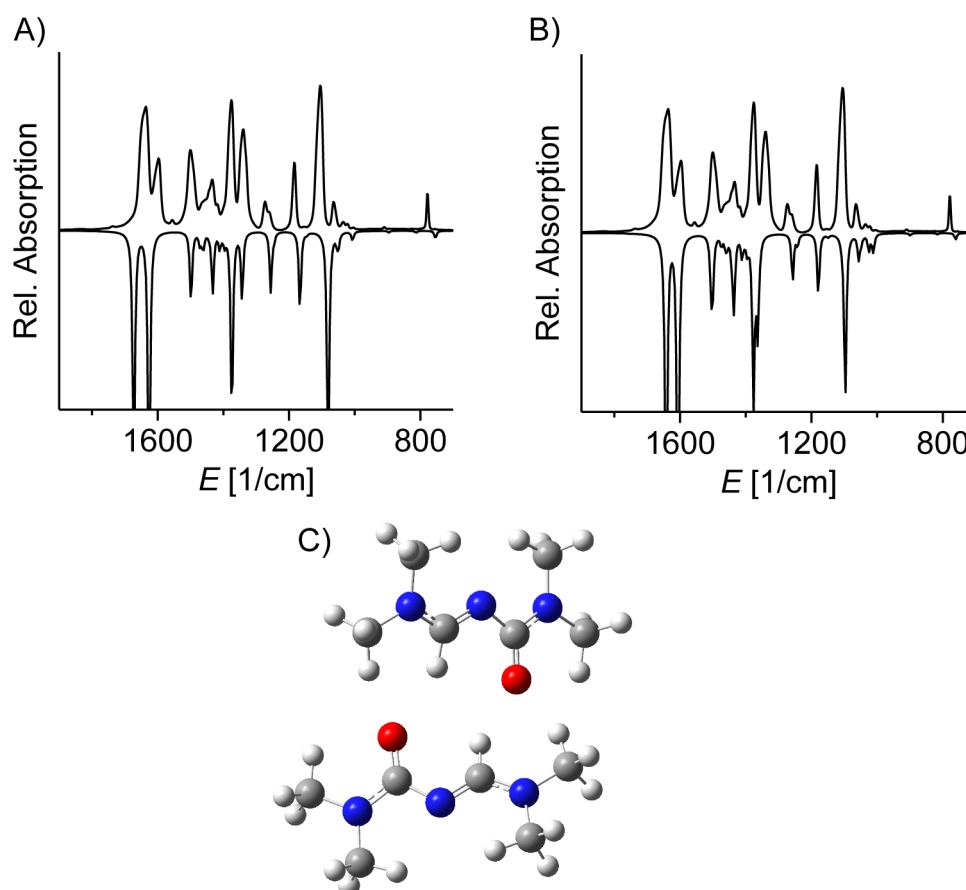


Abbildung 3.61: Gemessenes IR-Spektrum (positives Vorzeichen) und Simulationen (negatives Vorzeichen) von A) monomerem **219** und B) dimerem **219**. C) Geometrie-optimierte Struktur des Dimers. B3LYP-D/6-311G(d,p), Skalierungsfaktor: 0.975.

Die Simulationen von Monomer und Dimer unterscheiden sich in erster Linie in zwei Bereichen. Die intensiven Banden der C=O-Streckschwingung und der Schwingung des Amidins werden durch die CH-O-Wechselwirkungen nahezu exakt auf den experimentellen Wert verschoben. Im Fingerprintbereich verschiebt sich eine Bande von etwa  $1340\text{ cm}^{-1}$  zu höherer Energie und überlappt in der Simulation mit einer anderen Bande. Dies könnte ein Hinweis auf die Struktur der Festphase auf der ZnSe-Scheibe sein. Unter der Voraussetzung, dass die Simulation eine gute Abbildung des Dimers gewährleistet, ist die gemessene, extrem schnell erstarrte Festphase im GC/DD-FTIR vermutlich amorph und unterscheidet sich somit signifikant von der Struktur im Einkristall.

## 3.6 Sekundäre Alkohole aus *Aristolochia paucinervis*

### 3.6.1 Die Pfeifenblume *Aristolochia paucinervis*

Die Nutzung von *Aristolochia paucinervis* in der traditionellen marokkanischen Medizin zur Behandlung von Hautinfektionen und Gasgangrän führte zu einer detaillierten Untersuchung der Inhaltsstoffe dieser Pflanze.<sup>[206]</sup> Insbesondere die entfettete Chloroform-Fraktion des Rhizom-Extrakts zeigt eine starke bakteriostatische Aktivität gegen *Clostridium perfringens* ATCC 13124 und *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.<sup>[207]</sup> Im Rahmen eines Projekts zur Identifizierung von Bestäuber anlockenden Substanzen aus der Blüte von *A. paucinervis* sollte die Struktur des unbekannten Naturstoffs **P** aufgeklärt und die Verbindung für Biotests synthetisiert werden.

### 3.6.2 Strukturaufklärung des Naturstoffs **P**

In DCM-Extrakten von *A. paucinervis* fand sich Naturstoff **P**. Dessen Massenspektrum war insofern uneindeutig, als die funktionelle Gruppe nicht bestimmt werden konnte. Im EI-Massenspektrum sind der Verlust einer Methylgruppe ( $[M-15]^+$ ) und eine darauffolgende Abspaltung von Wasser auf  $m/z$  67 zu erkennen (Abbildung 3.62 A). Unter Annahme, dass nur ein Sauerstoffatom in der Struktur vorhanden ist, ergibt sich eine Summenformel von  $C_6H_{12}O$ . Da ein Doppelbindungsäquivalent zur Verfügung steht, ermöglicht dies grundsätzlich den Aufbau eines Ketons, Alkohols oder Ethers. Das EI-Massenspektrum von **P** sieht dem des Ethers **225** sehr ähnlich, weshalb eine Suche in der NIST-Datenbank<sup>[18]</sup> diese Struktur favorisierte (Abbildung 3.62 C).

Bei Versuchen, von dieser Substanz ein IR-Spektrum zu erhalten, führte ihre hohe Flüchtigkeit trotz Abkühlung der ZnSe-Scheibe auf -60 °C und schnellerer Rotation zu einem Spektrum von geringer Qualität. Das Spektrum machte jedoch deutlich, dass es sich bei **P** um einen Alkohol handelt (Abbildung 3.62 B). Doppelbindungsinformationen konnten nicht erhalten werden. Der Strukturvorschlag **227** wurde basierend auf der Anwesenheit eines weiteren Stoffes im Extrakt getroffen. Bei diesem handelte es sich um das Keton **226**. Das Vorliegen eines reduzierten Homologs erschien somit wahrscheinlich.

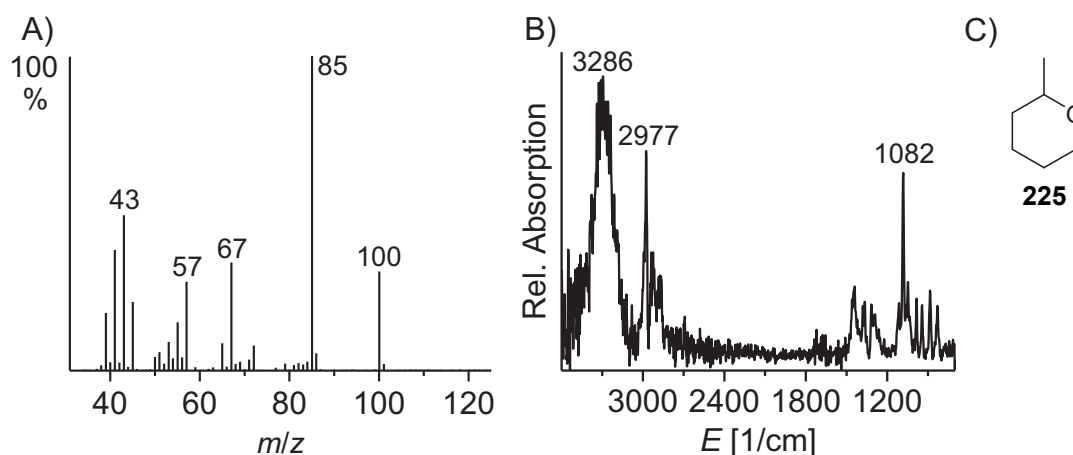
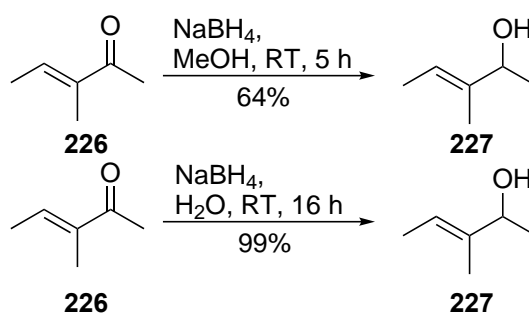


Abbildung 3.62: A) Massenspektrum und B) IR-Spektrum des Naturstoffs **P**. C) Strukturvorschlag der NIST-Datenbank.<sup>[18]</sup>

Eine einstufige Synthese ausgehend vom kommerziell erhältlichen Keton **226** führte durch Reduktion zum gewünschten Produkt **227** (Schema 3.26). Hierbei zeigte sich, dass Alkohol **227** sehr flüchtig ist, weshalb die Entfernung des Methanols am Rotationsverdampfer zu großen Verlusten führte. Dieses Problem wurde durch die Wiederholung der Reaktion in wässrigem Medium behoben, da hier für die Extraktion des Produkts leicht flüchtige Lösungsmittel genutzt werden konnten. Ein Vergleich der analytischen Daten bestätigte die korrekte Identifizierung von **P**.



Schema 3.26: Synthese des Alkohols **227**.

### 3.6.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Um eine möglichst enantiomerenreine Probe zu erhalten, wurde der racemische Alkohol **227** einer kinetischen Racematspaltung unterzogen. Durch Umsetzung mit Vinylacetat und Lipase kann selektiv eines der Enantiomere in sein Acetat überführt werden.<sup>[208]</sup> Bei der Suche nach optimalen Reaktionsbedingungen wurden die beiden zur Verfügung stehenden leichtflüchtigen Lösungsmittel Pentan und Diethylether und drei Lipasen aus verschiedenen Quellen verwendet (Tabelle 3.17).

Tabelle 3.17: Erreichter Enantiomerenüberschuss des zurückbleibenden Alkohols in % mit verschiedenen Lipasen zu definierten Zeiten. Bedingungen: 100 mg **227**, 118 mg Lipase, 390 µl Vinylacetat, 3 ml Lösungsmittel, Raumtemperatur.

Reaktionszeit	Amano Lipase PS		Lipase		Rekombinante Lipase	
	<i>B. cepacia</i>		<i>C. rugosa</i>		<i>A. niger</i>	
	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub>	Et <sub>2</sub> O	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub>	Et <sub>2</sub> O	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub>	Et <sub>2</sub> O
1 h	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	86	92
2 h	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	100	100
3 h	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	100	100
4 h	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	100	100
5 h	23	16	11	11	100	100

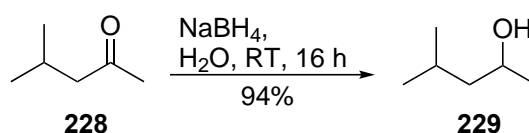
n.b.: Nicht bestimmt.

In Abständen von jeweils einer Stunde wurden Proben aus der Reaktionsmischung genommen und der enthaltene Alkohol in einer Mikro-Reaktion in seinen Nikotinsäure-ester überführt (siehe Experimententeil), da sich der freie Alkohol als zu flüchtig für eine Trennung auf der chiralen GC-Säule erwies. Da zwei der Lipasen auch nach 5 h Reaktionszeit keine hohe Enantiomerenanreicherung ermöglichten, wurden die Proben mit kürzerer Reaktionszeit nicht überprüft. Es zeigte sich eine Überlegenheit der rekombinanten Lipase aus *A. niger*. Aufgrund der hohen Aktivität dieser Lipase, insbesondere in Diethylether, wurden weitere Reaktionsbedingungen mit geringerer Katalysatorbeladung und einem geringeren Überschuss Vinylacetat erprobt, um den Chemikalienverbrauch zu senken. Die Vorgehensweise hierbei war identisch zur ersten Untersuchung. Als idealer Zeitpunkt für den Abbruch der Reaktion wurde eine Reaktionszeit von drei Stunden gefunden (Tabelle 3.18).

Tabelle 3.18: Erreichter Enantiomerenüberschuss des zurückbleibenden Alkohols in %.  
Bedingungen: 100 mg **227**, 30 mg rekombinante Lipase (*A. niger*), 92 µl Vinylacetat, 3 ml Diethylether, Raumtemperatur.

Reaktionszeit	Enantiomerenüberschuss
1 h	73
2 h	93
3 h	99

Neben dem ungesättigten Alkohol **227** wurde auch Verbindung **229** auf ihre absolute Konfiguration untersucht. Alkohol **229** wurde vom Arbeitskreis *Dötterl* aus Salzburg im gleichen Extrakt gefunden wie **227** und konnte mittels GC/MS sicher identifiziert werden. Die Herstellung von racemischem **229** erfolgte ebenfalls durch Reduktion des entsprechenden Ketons **228** mit Natriumborhydrid (Schema 3.27).



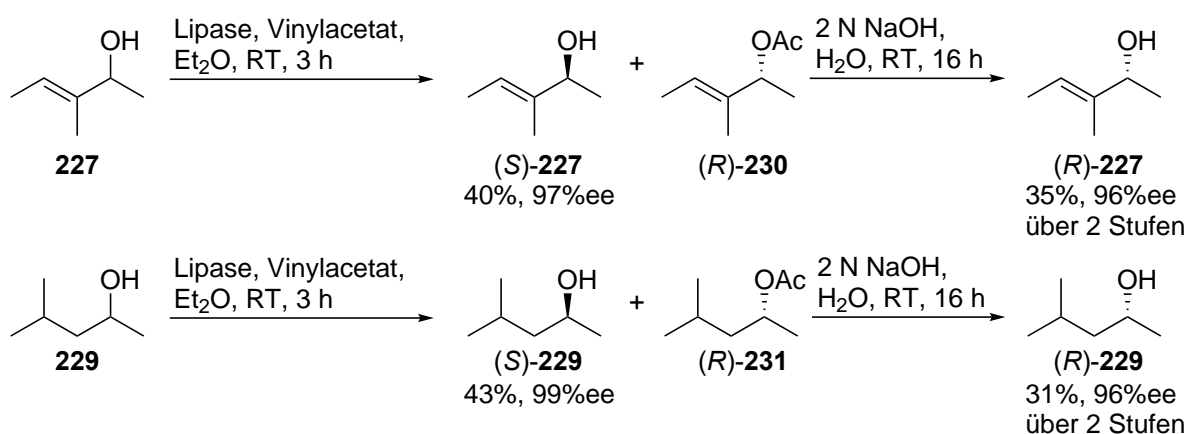
Schema 3.27: Synthese des Alkohols **229**.

Die racemische Mischung des Alkohols **229** wurde analog zu obenstehender Beschreibung einer kinetischen Racematspaltung unterzogen. Auch in diesem Fall erwies es sich als sinnvoll, die Reaktion nach drei Stunden zu beenden (Tabelle 3.19).

Tabelle 3.19: Erreichter Enantiomerenüberschuss des zurückbleibenden Alkohols in %.  
Bedingungen: 100 mg **229**, 30 mg rekombinante Lipase (*A. niger*), 92 µl Vinylacetat, 3 ml Diethylether, Raumtemperatur.

Reaktionszeit	Enantiomerenüberschuss
1 h	77
2 h	96
3 h	98

Synthesen in größerem Maßstab lieferten alle vier Alkohole mit hohem Enantiomerenüberschuss (Schema 3.28). Die (*R*)-konfigurierten Alkohole wurden durch Verseifung der Acetate (*R*)-**230** und (*R*)-**231** erhalten. Hierbei zeigte sich erneut, dass die Flüchtigkeit der Zielverbindungen unvermeidlich zu Substanzverlusten führte. Die absolute Konfiguration der Alkohole wurde durch Vergleich der spezifischen Drehwerte mit Literaturwerten bestimmt.<sup>[209,210]</sup>



Schema 3.28: Kinetische Racematspaltung der Alkohole **227** und **229** im präparativen Maßstab mit anschließender Verseifung der entstandenen Acetate.

Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der beiden von *A. paucinervis* produzierten Alkohole **227** und **229** wurde auch das Naturextrakt den Bedingungen der Mikro-Veresterung mit Nikotinsäure unterworfen. Der direkte Vergleich der Messungen unter Verwendung einer chiralen  $\beta$ -Hydrodex-Säule ist in Abbildung 3.63 zu sehen. Bei den Analysen wurde auf die mit den beiden Racematen der Nikotinsäureester **232** und **233** entwickelte Methode zurückgegriffen. Durch die Messung der beiden Ester (*S*)-**232** und (*S*)-**233** aus den synthetischen Alkoholen (*S*)-**227** und (*S*)-**229** konnten die Signale den einzelnen Enantiomeren zugeordnet und mit den Naturstoffderivaten verglichen werden.



Es zeigte sich, dass Alkohol **229** im Extrakt von *A. paucinervis* ausschließlich in der (*R*)-Form vorliegt, während sich beide Enantiomere von Alkohol **227** finden (Abbildung 3.63). Das (*R*)-Enantiomer ist hierbei auf einen Enantiomerenüberschuss von 16% angereichert. Da während der Derivatisierung keine Racemisierung auftrat, ist unklar, ob die scalemische Mischung im Naturextrakt auf die Biosynthese oder eine Racemisierung während der Extraktion bzw. Lagerung zurückzuführen ist.

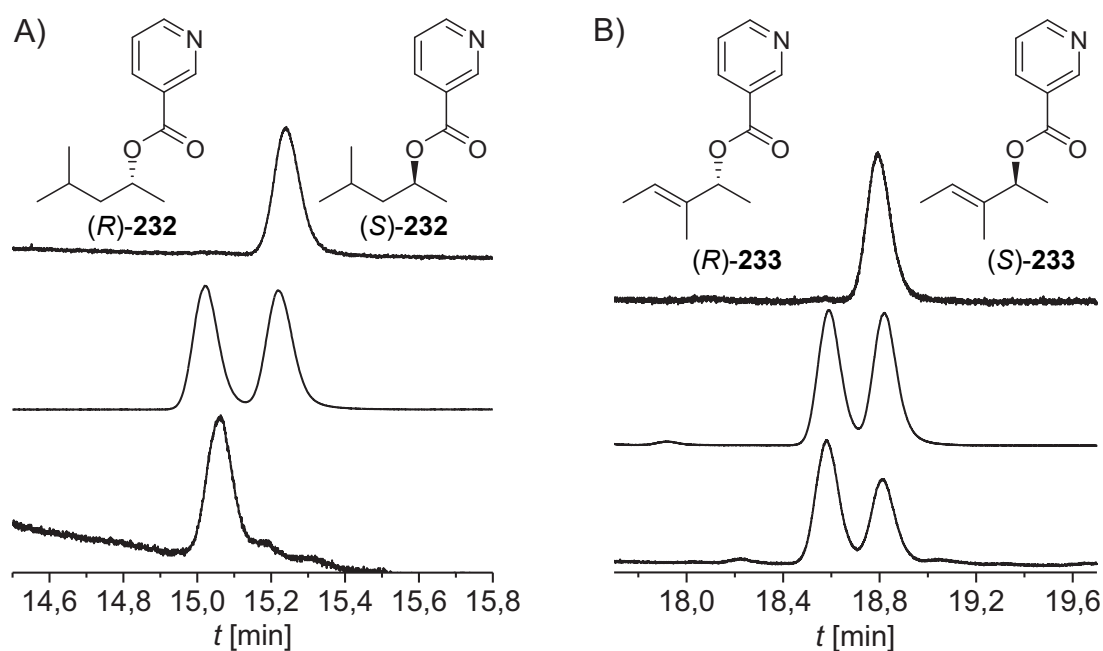


Abbildung 3.63: Ausschnitte der Chromatogramme der GC-Analyse der Nikotinsäureester **232** und **233** von A) Alkohol **229** und B) Alkohol **227** mit einer chiralen  $\beta$ -Hydrodex-Säule. Oben: (*S*)-konfiguriertes Produkt aus kinetischer Racematspaltung; Mitte: Racemische Mischung; Unten: Naturextrakt. Temperaturprogramm im Anhang, Abschnitt 7.0.4.

## 3.7 Einsatz von GC/DD-FTIR-Analysen bei der Strukturaufklärung weiterer Naturstoffe

### 3.7.1 Sulfinamide aus marinen Sedimentbakterien

GC/DD-FTIR-Analysen führten in Kombination mit GC/MS-Studien zur Entdeckung eines Sulfinamids durch *Harig* in *Salinispora pacifica* CNS-863, *Roseovarius pelophilus* G5II und *Pseudoruegeria* sp. SK021.<sup>[211]</sup> Basierend auf der Summenformel von  $C_5H_{13}NOS$  und einem Vergleich der NIST-Datenbank<sup>[18]</sup> mit dem EI-Massenspektrum (Abbildung 3.64 A) wurde Struktur **234** als bester Treffer vorgeschlagen (Abbildung 3.64 C). Da sich die beiden Spektren jedoch sichtbar unterschieden, wurde die Zuordnung kritisch hinterfragt, was zur Aufnahme eines IR-Spektrums führte (Abbildung 3.64 B). Dieses zeigte klar die Anwesenheit einer N-H oder O-H-Bindung an. Gleichzeitig wurde die intensive Bande bei  $1051\text{ cm}^{-1}$  einer S-O-Bindung zugeordnet. Die breite Bande über  $3000\text{ cm}^{-1}$  resultiert somit zwingend aus einer N-H-Bindung. Diesen Ergebnissen folgend wurde Struktur **235** vorgeschlagen und letztlich durch Synthese von *Harig* bestätigt (Abbildung 3.64 D).<sup>[211]</sup> Ein weiteres Sulfinamid mit verlängerter Seitenkette wurde auf dieser Strukturaufklärung aufbauend entdeckt.

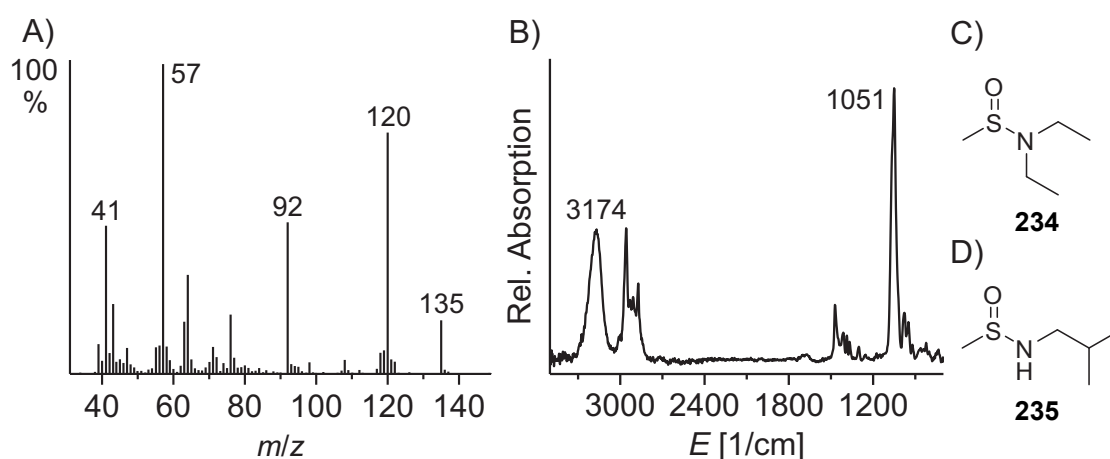


Abbildung 3.64: A) Massenspektrum und B) IR-Spektrum des natürlich vorkommenden Sulfinamids **235**. C) Ursprünglicher Strukturvorschlag der NIST-Datenbank.<sup>[18]</sup> D) Tatsächliche Struktur des Naturstoffs.

### 3.7.2 Oxime aus *Salinispora*-Bakterien

Die Strukturaufklärung des Oxims **236** durch *Harig* wurde ebenfalls durch die Aufnahme eines IR-Spektrums ermöglicht (Abbildung 3.65).<sup>[212]</sup> Die Summenformel des Naturstoffs wurde mittels HR-MS als  $C_5H_9NO_2$  bestimmt. Durch die  $\alpha$ -Spaltung zwischen den beiden Doppelbindungen wird das Fragment mit  $m/z$  57 erhalten. Desweiteren tritt ein Neutralverlust von 17 Dalton auf, was nur durch eine Hydroxygruppe realisiert werden kann. Im Infrarotspektrum ist auch eindeutig eine O-H Schwingung erkennbar, zusätzlich zur Streckschwingung einer Carbonylgruppe bei  $1672\text{ cm}^{-1}$ , die offensichtlich in Konjugation mit einer weiteren Doppelbindung steht. Weitergehende Informationen über die Natur dieser Doppelbindung konnten dem IR-Spektrum nicht entnommen werden. Struktur **236** ergab sich aus der Kombination dieser Strukturinformationen und wurde von *Harig* durch Synthese bewiesen. Später konnten weitere, strukturell verwandte Oxime entdeckt werden.<sup>[212]</sup>

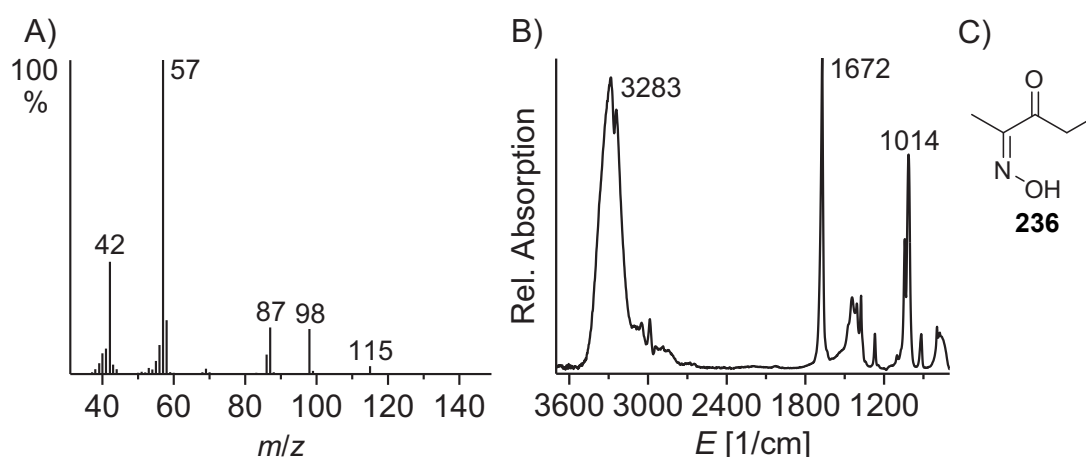


Abbildung 3.65: A) Massenspektrum und B) IR-Spektrum des natürlich vorkommenden Oxims **236**. C) Struktur des Oxims **236**.

### 3.7.3 $\alpha$ -Hydroxyketone aus *Minicystis rosea*

Koteska konnte zeigen, dass *M. rosea* das  $\alpha$ -Hydroxyketon **237** produziert.<sup>[213]</sup> Dessen Massenspektrum weist einen intensiven Peak bei  $m/z$  188 auf, welcher das Molekülion mit der Summenformel  $C_{13}H_{16}O$  zu repräsentieren schien (Abbildung 3.66 A). Das gut sichtbare Signal bei  $m/z$  91 resultiert aus einer Benzylspaltung und der Bildung eines Benzylradikalkations. Weitere Erkenntnisse konnten erst durch das Infrarotspektrum gewonnen werden (Abbildung 3.66 B). Hier zeigte sich deutlich, dass in der gesuchten Struktur sowohl eine Carbonylgruppe als auch eine Hydroxygruppe vorhanden sind. Durch eine genaue Analyse des Fragmentierungsmusters wurde schließlich die Struktur des  $\alpha$ -Hydroxyketons **237** vorgeschlagen und durch Synthese bewiesen. Dies bedeutet, dass das Molekülion tatsächlich bei  $m/z$  206 ( $C_{13}H_{18}O_2$ ) liegt und durch sofortige Eliminierung von Wasser im EI-MS nicht detektierbar ist. Der Zugang zu einem hochaufgelösten IR-Spektrum konnte somit einen entscheidenden Beitrag zur Strukturaufklärung leisten.

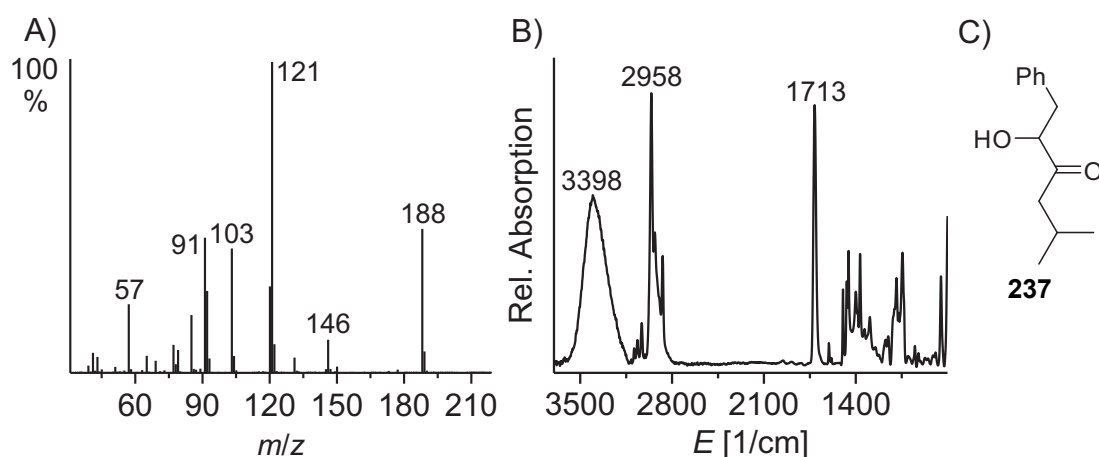


Abbildung 3.66: A) Massenspektrum und B) IR-Spektrum des natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Hydroxyketons **237**. C) Struktur des  $\alpha$ -Hydroxyketons **237**.

### 3.8 Kritische Einschätzung der Methodik und Ausblick

Die kombinierte Verwendung von GC/DD-FTIR-Analysen und simulierten IR-Spektren hat sich als nützliche Methode erwiesen, um Konstitutionsisomere voneinander zu unterscheiden. Die entwickelte Methodik konnte entscheidend zur Aufklärung der Naturstoff-Familie der Salinilactone beitragen und erlaubt die Zuordnung isomerer  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone. Viele simulierte Spektren zeigen einen hohen Grad an Ähnlichkeit mit den experimentellen Spektren, der vor Beginn dieser Arbeit aufgrund der verwendeten Näherungen unwahrscheinlich erschien. Im Verlauf dieser Arbeit wurden jedoch auch Einschränkungen der Anwendbarkeit der Methodenkombination offensichtlich.

Die Simulationen sind erwartungsgemäß nicht perfekt deckungsgleich mit den gemessenen Spektren, wodurch eine sichere Auswertung oft erschwert wird, wie etwa im Falle der silylierten Terpenalkohole. Deren Spektren werden zwar gut vorhergesagt, unterscheiden sich aber nicht ausreichend, um eine eindeutige Zuordnung von Isomeren zuzulassen. Die Simulation flexibler Strukturen wird durch die benötigte Rechenzeit für die Optimierung einer großen Anzahl von Konformeren limitiert. Offenkettige Verbindungen mit einer Vielzahl frei drehbarer Bindungen erscheinen vor diesem Hintergrund problematisch für den Prozess der Simulation von IR-Spektren.

Im Bereich der vernachlässigten intermolekularen Wechselwirkungen konnten ebenfalls wichtige Erkenntnisse gesammelt werden. Eine ursprünglich falsch eingeschätzte Rolle scheint der Einfluss permanenter Dipole zu spielen. Die IR-Spektren der sehr unpolaren Terpene lassen sich wesentlich schlechter voraussagen als die von Ketonen und Estern. Heteroatome wie Stickstoff oder Sauerstoff sind selbst in hochpolaren Molekülen wie den untersuchten Harnstoffderivaten aus *H. viatica* kein Hindernis für eine Simulation mit großer Realitätsnähe. Die intermolekularen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen polarer Moleküle stellen also kein Problem für die Vorhersagbarkeit von IR-Spektren dar, während Systeme mit von London-Kräften dominierten nicht-kovalenten Wechselwirkungen nur mäßig gut beschrieben werden. Es ist jedoch unklar, weshalb die Vorhersagbarkeit der IR-Spektren von Terpenen unzureichend ist. Dies könnte sowohl an der Vernachlässigung intermolekularer Wechselwirkungen liegen als auch mit Problemen bei der Erfassung von C-H-Bindungen durch die eingesetzten Methoden zusammenhängen.

Als problematisch für die Simulationen erwies sich die Fähigkeit von Molekülen, Wasserstoffbrücken auszubilden. Sind entsprechende funktionelle Gruppen vorhanden, so empfiehlt sich eine chemische Derivatisierung. Eine theoretische Berücksichtigung von Wasserstoffbrücken ist mit vertretbarem Aufwand nicht umsetzbar.

Obwohl eine Simulation mit B3LYP-D/6-311G(d,p) stets gute Ergebnisse erbrachte, wurden die besten Resultate oft nach einer Methodenoptimierung mithilfe einer bekannten Modellstruktur erhalten, die anschließend auf komplexere Substrate übertragen wurde. Diese Vorgehensweise empfiehlt sich insbesondere für die Untersuchung von Diastereomeren, da diese in der Regel sehr ähnliche IR-Spektren zeigen.

Ein universell einsetzbarer Goldstandard konnte dementsprechend nicht entwickelt werden, jedoch ließen sich für die untersuchten Verbindungen gewisse Trends feststellen. B3LYP und B3PW91 mit Dispersionkorrektur lieferten die besten Ergebnisse unter den untersuchten Hybrid GGA-Funktionalen. Triple- $\zeta$  Basissätze sind empfehlenswert. Weniger flexible Basissätze führten zu erratischen Abweichungen, quadrupel- $\zeta$  Basissätze, sofern getestet, verbesserten die Simulation kaum. In Anbetracht der stark polarisierten C-O oder C-N-Bindungen in den meisten untersuchten Strukturen ist dieser Zusammenhang nicht überraschend. Diffuse Orbitale sind in der Regel unnötig, zusätzliche Polarisationsfunktionen können aber von Vorteil sein. Die gebräuchlichen Basissätze von *Pople*<sup>[56]</sup> und *Dunning*<sup>[57,58]</sup> führten zu sehr guten und vergleichbaren Ergebnissen.

Für die Zukunft wäre eine Automatisierung von Simulation und Abgleich mit den gemessenen Spektren wünschenswert. Einen Beitrag dazu könnte eine automatische Skalierung auf Basis eines Bewertungssystems leisten, wie sie etwa vom Programm *SpecDis*<sup>[214]</sup> für ECD-Spektren angeboten wird. Kernbestandteil dieser Bewertungsmethode könnte ein bereits existierender Bewertungsalgorithmus für den Vergleich experimenteller Spektren sein, jedoch mit gelockerten Kriterien. Desweiteren müsste der Algorithmus systematisch verschiedene Skalierungsfaktoren testen, um die höchstmögliche Bewertung jeder Simulation zu erreichen.

Die Computer-gestützte Bewertung könnte möglicherweise auch von neuen Entwicklungen im Bereich der neuronalen Netze profitieren. Diese wurden bereits eingesetzt, um Teilstrukturen auf Basis von IR-Spektren unbekannter Substanzen zu identifizieren.<sup>[215–217]</sup> Grundlegende Konzepte für diese Arbeiten wurden bereits in den 1980er

und 1990er Jahren entwickelt.<sup>[218,219]</sup> Auch die Generierung von Kandidaten-Strukturen aus den ermittelten Teilstrukturen wurde erprobt.<sup>[220]</sup> Die größte Herausforderung neben der Entwicklung eines entsprechenden Algorithmus, welcher die zwingend auftretenden Unterschiede zwischen Simulation und Experiment richtig interpretieren kann, wäre sicherlich die Bereitstellung einer ausreichend großen Datenbank experimenteller GC/DD-FTIR-Spektren für das Training des neuronalen Netzwerks.

Eine zusätzliche Informationsquelle für die Identifizierung von VOCs könnten simulierte EI-Massenspektren bieten. *Grimme* und Mitarbeiter machten in den letzten Jahren große Fortschritte auf diesem Gebiet.<sup>[221–223]</sup> Sollte eine zuverlässige Simulation von EI-Massenspektren möglich werden, könnte die in dieser Arbeit entwickelte Methodik um eine vierte Informationsebene erweitert werden.





## 4 Zusammenfassung

### 4.1 Strukturaufklärung mit GC/DD-FTIR

Die Verwendung einer Kombination von GC/MS und GC/DD-FTIR erwies sich als vielversprechender Ansatz für die Identifizierung flüchtiger Naturstoffe. Mehrere Naturstoffe aus Bakterien und anderen Organismen konnten durch die zusätzlichen IR-Analysen strukturell aufgeklärt werden, darunter Verbindungen mit ungewöhnlichen Strukturmotiven wie das Harnstoffderivat **219** oder das Sulfinamid **235** (Abbildung 4.1). Auch wenn EI-Massenspektren uneindeutige Informationen lieferten, wie in den Fällen der Alkohole **227** und **237**, konnten funktionelle Gruppen mittels GC/DD-FTIR eindeutig bestimmt werden.

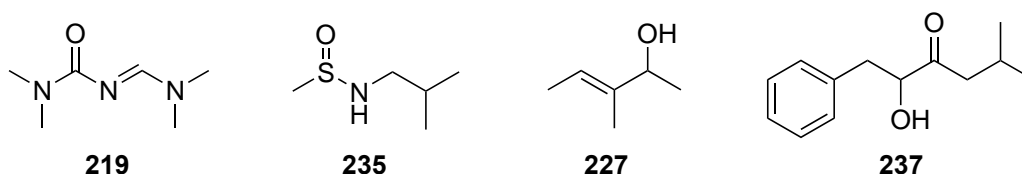


Abbildung 4.1: Mittels GC/MS und GC/DD-FTIR identifizierte Naturstoffe. Sulfinamid **235** aus marinen Sedimentbakterien<sup>[211]</sup>, Harnstoffderivat **219** aus *H. viatica*, Alkohol **227** aus *A. paucinervis* und Hydroxyketon **237** aus *M. rosea*.<sup>[213]</sup>

### 4.2 GC/DD-FTIR und Simulationen

Die Erweiterung des Methodenspektrums um DFT-Berechnungen ermöglichte die eindeutige Unterscheidung und Zuordnung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen basierend auf ihren IR-Spektren und den korrespondierenden Simulationen. So sind die Konstitutionsisomere **51** und **52** (Abbildung 4.2), die nahezu identische Massenspektren zeigen, durch Infrarotspektroskopie leicht unterscheidbar und mit Hilfe von simulierten IR-

Spektren eindeutig zuzuordnen. Simulation und Experiment zeigten selbst bei komplexeren  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen wie Nootkaton (**54**) sehr gute Übereinstimmungen.

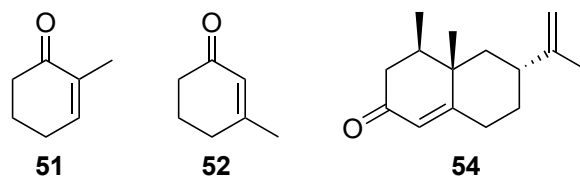


Abbildung 4.2: Beispielhafte Zusammenstellung untersuchter  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone.

Ein weiteres Anwendungsgebiet war die Priorisierung eines Konstitutionsisomers für die Synthese bei der Aufklärung der Struktur von Salinilacton B (**78**). Ausgehend von dieser Leitstruktur gelang die Identifizierung einer ganzen Reihe von bicyclischen Lactonen aus *Salinispora*-Bakterien (Abbildung 4.3).

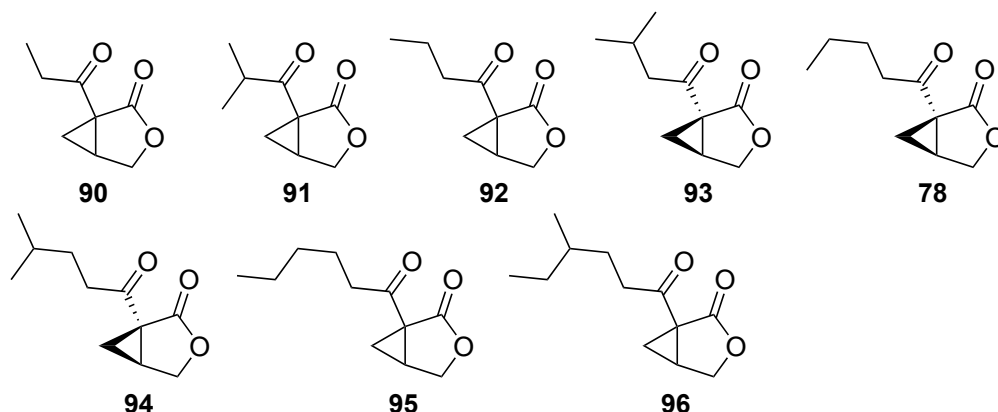


Abbildung 4.3: Die Familie der Salinilactone, deren Hauptvertreter Salinilacton B (**78**) mittels GC/MS, GC/DD-FTIR und simulierten IR-Spektren identifiziert wurde.

Somit konnte die neue Methodenkombination, wie vorgesehen, die Strukturaufklärung von biogenen VOCs befördern. Zusätzlich zum erwarteten Vorteil durch orthogonale Strukturinformationen aus IR-Spektren konnte durch die Priorisierung von Strukturkandidaten eine dritte Informationsebene etabliert werden, wodurch die Menge an nutzbaren Informationen für die Strukturermittlung deutlich erweitert wurde. Es ist abzusehen, dass der routinierte Einsatz der entwickelten Methodik zu weiteren Strukturaufklärungen neuer Naturstoffe führen wird, insbesondere solcher, die NMR-Methoden nicht zugänglich sind.

# 5 Experimentalteil

## 5.1 Vorbemerkungen

### 5.1.1 Arbeitsmethoden

Alle Reaktionen mit nicht luft- und oder feuchtigkeitsstabilen Reaktanden wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter Stickstoffatmosphäre mit Teflon-Septumkappen oder Glasstopfen unter Ausschluss von Sauerstoff und Luftfeuchtigkeit durchgeführt. Bei Reaktionstemperaturen unterhalb der Raumtemperatur wurden Eisbäder, Kühlbäder aus Trockeneis/Isopropanol oder Kryostaten für die Kühlung verwendet. Jede rein isolierte Substanz wurde durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR, IR-Spektroskopie und, wenn möglich, Massenspektrometrie charakterisiert.

### 5.1.2 Lösungsmittel

Für alle Reaktionen, die nicht unter Luft- und Wasserausschluss durchgeführt wurden, wurden Lösungsmittel des Reinheitsgrades p. A. verwendet. Für Reaktionen unter Luft- und Wasserausschluss wurden getrocknete Lösungsmittel verwendet. Diese Lösungsmittel wurden wie folgt getrocknet:

Dichlormethan	Reinigung durch <i>MBRAUN Solvent Purification System</i>
Diethylether	Reinigung durch <i>MBRAUN Solvent Purification System</i>
Dimethylformamid	Reinigung durch <i>MBRAUN Solvent Purification System</i>
Tetrahydrofuran	Reinigung durch <i>MBRAUN Solvent Purification System</i>
Toluol	Reinigung durch <i>MBRAUN Solvent Purification System</i>
Essigsäure	Destillation über $\text{Ac}_2\text{O}$

Alle weiteren Lösungsmittel wurden kommerziell als absolute Lösungsmittel bezogen. Entgaste Lösungsmittel wurden erhalten, indem 10-15 min lang ein Strom trockenen Stickstoffs durch die Lösungsmittel geleitet wurde.

### 5.1.3 Edukte und Reagenzien

Kommerziell erhältliche Edukte wurden in der Qualität *zur Synthese* bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet.

## 5.2 Analysemethoden

### 5.2.1 NMR-Spektroskopie

Alle NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-300 ( $^1\text{H}$ -NMR: 300 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR: 76 MHz), DRX 400 ( $^1\text{H}$ -NMR: 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR: 101 MHz) und AV-II 600 ( $^1\text{H}$ -NMR: 600 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der  $\sigma$ -Skala angegeben. Alle Spektren wurden auf den verwendeten internen Standard Tetramethylsilan referenziert. Die Multiplizitäten werden durch die Verwendung folgender Abkürzungen gekennzeichnet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett), sex (Sextett), spt (Septett), m (Multipllett). Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben.

### 5.2.2 Massenspektrometrie

GC/MS-Analysen wurden mit folgenden Gerätekopplungen durchgeführt: HP6890 Gaschromatograph / HP5973 Massenspektrometer und *Agilent* 7890B Gaschromatograph / *Agilent* 5977A Massenspektrometer. Als stationäre Phasen wurden *Agilent* HP5-MS und chirale Hydrodex  $\beta$ -6TBDM Säulen verwendet.

### 5.2.3 Dünnschicht- und Säulenchromatographie

Die Reaktionsverfolgung aller Reaktionen wurde mithilfe von kieselgelbeschichteten Aluminiumplatten Alugram® Sil G/UV254 der Firma *Macherey Nagel* durchgeführt. Neben der Detektion durch UV-Löschung (254 nm) wurden *p*-Anisaldehyd- und Kalium-

permanganat-Lösungen als Anfärbereagenzien verwendet. Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm, 70-230 mesh ASTM) der Firma *Merck* unter erhöhtem Druck (Flashchromatographie) durchgeführt.

### 5.2.4 IR-Spektroskopie

Alle Messungen flüchtiger, GC-gängiger Substanzen wurden mit einer Gerätekopplung aus *Agilent Technologies* 7890B Gaschromatograph mit Agilent HP5-Säule und *Dani Instruments* DiscovIR DD-FTIR-Interface durchgeführt. Hochpolare, thermolabile und schwerflüchtige Substanzen wurden mit einem ALPHA FT-IR-Spektrometer mit Platinum-ATR-Modul der Firma *Bruker* analysiert.

### 5.2.5 Chiroptische Methoden

ECD-Spektren wurden auf einem J-720-Spektropolarimeter der Firma *Jasco* gemessen. Ein *Anton Paar* MCP150-Polarimeter wurde genutzt, um spezifische Drehwerte zu bestimmen.

### 5.2.6 Computer-gestützte Berechnungen

Die Rechnungen in dieser Arbeit wurden auf verschiedenen Rechenknoten durchgeführt: Knotentyp 1) 2 x Intel Xeon X5680, 12 Kerne, 32 GB RAM; Knotentyp 2) 2 x Intel Xeon E5-2667v2, 16 Kerne, 32 GB RAM; Knotentyp 3) 2 x Intel Xeon Silver 4114, 20 Kerne, 64 GB RAM.

Konformationsanalysen wurden entweder mit der *Macromodel* Software<sup>[74]</sup> der *Schrödinger Suite* oder mit der Software *Spartan*<sup>[224]</sup> durchgeführt. Alle DFT-Berechnungen wurden mit dem *Gaussian09* Package<sup>[225]</sup> erstellt. ECD-Spektren wurden mit *SpecDis* v1.70.1<sup>[214]</sup> aus *Gaussian09* .out-Dateien Boltzmann-gewichtet kreiert. Relaxierte Kraftkonstanten wurden mithilfe von *Compliance* v3.0.2<sup>[226–228]</sup> aus den Output-Dateien von *Gaussian09* bestimmt.

## 5.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### 5.3.1 Mikro-Hydrierung

Eine geringe Menge (3-5 µl) des Naturextrakts wurde in ein Glasrohr mit Schliff überführt. Das Lösungsmittel wurde sehr vorsichtig verdampft. Anschließend wurden etwa 1 ml Pentan (Unisolv-Qualität) sowie etwa 1 mg Pd/C hinzugefügt. Die Luft im Inneren des Glasrohrs wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre ersetzt und das Glasrohr mit einem Glasstopfen verschlossen. Die Mischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur stark gerührt. Im nächsten Schritt wurde mit Pentan (Unisolv-Qualität) der Katalysator über Watte abfiltriert und das Lösungsmittel vorsichtig durch Stehenlassen der Lösung im Abzug größtenteils entfernt. Das Endvolumen betrug ungefähr 2-3 µl.

### 5.3.2 Mikro-Veresterung von Alkoholen

In einem 1.5 ml GC-Gläschen wurde eine kleine Menge des Alkohols (<1 mg) oder des Extrakts in etwa 300 µl Dichlormethan (Unisolv Grade) gelöst und mit ungefähr 1 mg Nikotinsäure, einem Körnchen 4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP) und etwa 1 mg 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid- (EDC)-Hydrochlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt oder gerührt. Nach vorsichtigem Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand gründlich mit Pentan extrahiert, wodurch eine Lösung des Derivats mit kleinen Mengen von 4-DMAP erhalten wurde.

### 5.3.3 Mikro-Silylierung von Alkoholen

In einem 1.5 ml GC-Gläschen wurde die Substanz / das Extrakt in 200 µl Dichlormethan gelöst und mit 30 µl *N*-Methyl-*N*-(trimethylsilyl)trifluoracetamid (MSTFA) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Heizblock für 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurden das Lösungsmittel und überschüssiges MSTFA vorsichtig am Stickstoffstrom abgeblasen. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, um eine Lösung des Silylethers zu erhalten. Im Falle empfindlicher tertiärer Alkohole wurde die Reaktion nicht in Dichlormethan sondern in 100 µl Pyridin durchgeführt, ohne die Aufarbeitung zu verändern.

### 5.3.4 Allgemeine Vorschrift für die Synthese von terminalen Alkinen aus Alkylbromiden

Lithiumacetylid Ethylendiamin- (EDA)-Komplex (1.50 Äq.) und Natriumiodid (0.05 Äq.) wurden in trockenem Dimethylsulfoxid (0.5-molar bezogen auf das Acetylid) gelöst und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Alkylbromids (1.00 Äq.) in trockenem Dimethylsulfoxid (1-molar) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion anschließend mit einem Überschuss Wasser beendet. Das Alkin wurde zusammen mit Wasser bei einer Heizbadtemperatur von 140 °C abdestilliert. Das reine Alkin wurde von der wässrigen Phase getrennt und über wenig wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[137]</sup>

### 5.3.5 Allgemeine Vorschrift für die Synthese von 2-Alkinsäuren aus terminalen Alkinen

Das Alkin (1.00 Äq.) wurde unter Schutzgasatmosphäre in trockenem Tetrahydrofuran (0.75-molar) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde *n*-Butyllithium (1.6 molar, 1.00 Äq.) in Hexan zugegeben und die Mischung für 45 min bei -78 °C mit einem Magnetührstab gerührt. Die Lösung wurde auf 0 °C erwärmt und ein Strom von Kohlenstoffdioxid wurde eine Stunde lang durch die Reaktionsmischung geleitet. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit wenig Pentan extrahiert. Die Pentanphase wurde abgetrennt und verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 2-molarer Salzsäure angesäuert und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte das Produkt.

Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[138]</sup>

### **5.3.6 Allgemeine Vorschrift für die Synthese von Allylalkoholestern aus Carbonsäuren**

Eine Mischung aus der Carbonsäure (1.00 Äq.), Allylalkohol (1.00 Äq.), 4-DMAP (0.10 Äq.) und trockenem Dichlormethan (0.17 molar bezogen auf die Carbonsäure) wurde auf 0 °C gekühlt und mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (1.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Die resultierende Suspension wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt um das Produkt zu erhalten.

Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[139]</sup>

### **5.3.7 Allgemeine Vorschrift für die Palladium-katalysierte Cyclisierung von Alk-2-insäureallylestern**

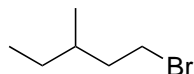
Der Alk-2-insäureallylester (1.00 Äq.) wurde unter Schutzgas in trockener Essigsäure (0.1 molar) gelöst und mit Palladium-(II)-acetat (0.10 Äq.) und (Diacetoxiod)benzol (2.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 80 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion mit Wasser wurde die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Im Falle einer Verunreinigung mit Essigsäure wurde das erhaltene Produkt in Chloroform gelöst und mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über wasserfreiem Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt erhalten.

Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[135]</sup>



## 5.4 Synthesen

### 5.4.1 Synthese von 1-Brom-3-methylpentan (**99**)



Bei 0 °C wurde Brom (0.55 ml, 1.71 g, 10.8 mmol, 1.33 Äq.) langsam zu einer Lösung von Triphenylphosphin (2.82 g, 10.8 mmol, 1.33 Äq.) in trockenem Dichlormethan (20 ml) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe des Broms wurde eine Lösung von 3-Methylpentan-1-ol (1.00 ml, 824 mg, 8.08 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Dichlormethan (2 ml) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit Diethylether (20 ml) verdünnt. Nach Waschen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (30 ml) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase erneut mit Diethylether extrahiert (3 x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Rühren des Rückstands mit Pentan führte zum Ausfallen des gebildeten Phosphinoxids, welches abgefiltert wurde. Nach Entfernen des Pentans unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Pentan als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt um das Produkt zu erhalten. Ausbeute: Farbloses Öl (1.18 g, 7.13 mmol, 88%).

Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[136]</sup>

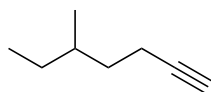
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.86-0.91 (m, 6H), 1.19 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 3.36-3.51 (m, 2H);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.1, 18.4, 29.0, 32.2, 33.2, 39.6;

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 568, 643, 1215, 1254, 1461, 2874, 2926, 2961;

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): 164 (M<sup>+</sup>, 3), 85 (76), 69 (30), 57 (100), 41 (61).

### 5.4.2 Synthese von 5-Methylhept-1-in (**101**)



5-Methylhept-1-in (**101**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.4 hergestellt. Ansatz: 1-Brom-3-methylpentan (**99**) (800 mg, 4.85 mmol), Lithiumacetylid EDA-Komplex (669 mg, 7.27 mmol), Natriumiodid (36.3 mg, 242  $\mu$ mol), DMSO (21 ml).

Ausbeute: Farblose Flüssigkeit (340 mg, 3.09 mmol, 64%).

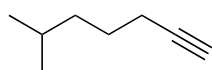
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.83-0.92 (m, 6H), 1.07-1.24 (m, 1H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.41-1.64 (m, 2H), 1.92 (t, 1H,  $J$  = 2.7 Hz), 2.09-2.29 (m, 2H);

**$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.2, 16.2, 18.6, 29.0, 33.5, 35.2, 67.9, 84.9;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 625, 1367, 1385, 1468, 2119, 2871, 2955, 3314;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 109 ( $8\text{M}^+\text{H}^+$ , 3), 95 (92), 81 (100), 79 (57), 70 (50), 55 (58), 41 (82).

### 5.4.3 Synthese von 6-Methylhept-1-in (102)



6-Methylhept-1-in (**102**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.4 hergestellt. Ansatz: 1-Brom-4-methylpentan (624 mg, 3.78 mmol), Lithiumacetylid EDA-Komplex (522 mg,

5.67 mmol), Natriumiodid (28.3 mg, 189  $\mu\text{mol}$ ), DMSO (16 ml). Ausbeute: Farblose Flüssigkeit (173 mg, 1.57 mmol, 42%).

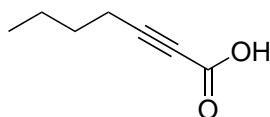
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.89 (d, 6H,  $J$  = 6.6 Hz), 1.24-1.31 (m, 2H), 1.49-1.60 (m, 3H), 1.94 (t, 1H,  $J$  = 2.7 Hz), 2.17 (td, 2H,  $J$  = 7.3, 2.7 Hz);

**$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ -NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 18.4, 22.3, 26.2, 27.4, 37.8, 67.8, 84.6;

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 625, 1367, 1385, 1468, 2119, 2871, 2955, 3314;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 110 ( $\text{M}^+$ , 1), 109 (2), 95 (100), 69 (100), 67 (86), 55 (67), 43 (82), 41 (85).

### 5.4.4 Synthese von Hept-2-insäure (80)



2-Heptinsäureethylester (1.12 g, 7.23 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Ethanol gelöst (50 ml), mit einer Lösung von Natriumhydroxid in Wasser (1 M, 27.9 mmol, 3.86 Äq.) versetzt und für 2.5 h bei

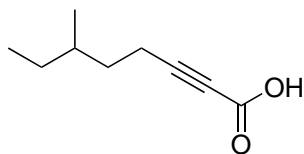
Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen der Lösung mit Wasser (40 ml) wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 15 ml) gewaschen und mit 25%iger Salzsäure angesäuert. Die angesäuerte wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (4 x 20 ml) extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt als gelbe Flüssigkeit erhalten (804 mg, 6.37 mmol, 88%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.93 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.36-1.51 (m, 2H), 1.51-1.65 (m, 2H), 2.37 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.4, 18.4, 21.9, 29.4, 72.6, 92.6, 158.3;

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1681, 2235, 2961.

#### 5.4.5 Synthese von 6-Methyloct-2-insäure (106)



6-Methyloct-2-insäure (**106**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.5 hergestellt. Ansatz: 5-Methylhept-1-in (**101**) (300 mg, 2.72 mmol), *n*-Butyllithium (1.6 M, 1.70 ml, 2.72 mmol), THF (4.0 ml). Ausbeute: Gelbe Flüssigkeit

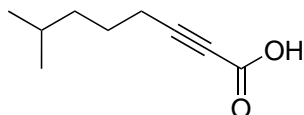
(386 mg, 2.50 mmol, 92%).

**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.81-0.97 (m, 6H), 1.08-1.25 (m, 1H), 1.28-1.55 (m, 3H), 1.55-1.72 (m, 1H), 2.29-2.44 (m, 2H), 10.7 ( $s_{\text{br}}$ , 1H);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.1, 16.5, 18.5, 28.9, 33.6, 34.0, 72.5, 93.0, 158.6;

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 604, 754, 1275, 1682, 2236, 2876, 2828, 2961.

#### 5.4.6 Synthese von 7-Methyloct-2-insäure (107)



7-Methyloct-2-insäure (**107**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.5 hergestellt. Ansatz: 6-Methylhept-1-in (**102**) (160 mg, 1.45 mmol), *n*-Butyllithium (1.6 M, 0.91 ml, 1.45 mmol), THF (1.8 ml). Ausbeute: Gelbe Flüssigkeit

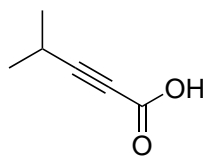
(213 mg, 1.38 mmol, 95%).

**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.89 (d, 6H,  $J$  = 6.6 Hz), 1.22-1.35 (m, 2H), 1.49-1.68 (m, 3H), 2.34 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 10.6 ( $s_{\text{br}}$ , 1H);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.0, 22.4, 25.3, 27.6, 38.0, 72.6, 92.7, 158.5;

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 756, 1276, 1682, 2236, 2954.

### 5.4.7 Synthese von 4-Methylpent-2-insäure (**108**)



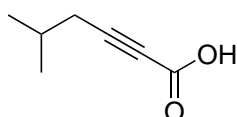
4-Methylpent-2-insäure (**108**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.5 hergestellt. Ansatz: 3-Methylbut-1-in (0.50 ml, 333 mg, 4.89 mmol), *n*-Butyllithium (1.6 M, 3.06 ml, 4.89 mmol), THF (6.0 ml). Ausbeute: Gelbe Flüssigkeit (492 mg, 14.4 mmol, 90%).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H, *J* = 7.0 Hz), 2.72 (spt, 1H, *J* = 7.0 Hz), 9.53 (s<sub>br</sub>, 1H);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 20.6, 21.6, 71.8, 97.2, 158.6;

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 721, 1224, 1679, 2228, 2977.

### 5.4.8 Synthese von 5-Methylhex-2-insäure (**109**)



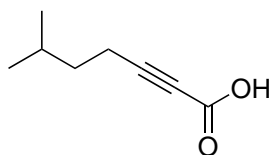
5-Methylhex-2-insäure (**109**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.5 hergestellt. Ansatz: 4-Methylpent-1-in (250 mg, 3.04 mmol), *n*-Butyllithium (1.6 M, 1.90 ml, 3.04 mmol), THF (1.9 ml). Ausbeute: Gelbe Flüssigkeit (303 mg, 2.40 mmol, 79%).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.02 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz), 1.93 (spt, 1H, *J* = 6.6 Hz), 2.26 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 10.5 (s<sub>br</sub>, 1H);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 21.9, 27.4, 27.8, 73.5, 91.8, 158.5;

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1680, 2235, 2962.

### 5.4.9 Synthese von 6-Methylhept-2-insäure (**110**)



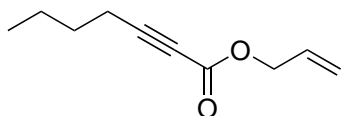
6-Methylhept-2-insäure (**110**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.5 hergestellt. Ansatz: 5-Methylhex-1-in (250 mg, 2.60 mmol), *n*-Butyllithium (1.6 M, 1.63 ml, 2.60 mmol), THF (3.0 ml). Ausbeute: Gelbe Flüssigkeit (327 mg, 2.33 mmol, 90%).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.91 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz), 1.49 (qd, 2H, *J* = 7.2, 0.6 Hz), 1.70 (spt, 1H, *J* = 6.7 Hz), 2.37 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 10.7 (s<sub>br</sub>, 1H);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 16.8, 22.0, 27.2, 36.1, 72.5, 92.9, 158.6;

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1682, 2235, 2958.

### 5.4.10 Synthese von Hept-2-insäureallylester (81)



Hept-2-insäureallylester (**81**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.6 hergestellt. Ansatz: Hept-2-insäure (**80**) (804 mg, 6.37 mmol), Allylalkohol (0.44 ml, 6.37 mmol, 370 mg), DCC (1.32 g, 6.37 mmol), 4-DMAP (78.0 mg, 637  $\mu$ mol), Dichlormethan (40 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 4:1 Mischung von Pentan/Dichlormethan lieferte das Produkt. Ausbeute: Farbloses Öl (825 mg, 4.96 mmol, 78%).

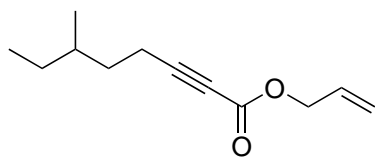
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.92 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.36-1.50 (m, 2H), 1.51-1.64 (m, 2H), 2.34 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz), 4.65 (dt, 2H,  $J$  = 5.9, 1.4 Hz), 5.28 (dq, 1H,  $J$  = 10.4, 1.3 Hz), 5.36 (dq, 1H,  $J$  = 17.1, 1.5 Hz), 5.93 (ddt, 1H,  $J$  = 17.2, 10.4, 5.8 Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.4, 18.3, 21.9, 29.5, 66.2, 72.9, 90.0, 119.1, 131.3, 153.5;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 752, 1077, 1255, 1710, 2242, 2875, 2960, 3089;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 166 ( $\text{M}^+$ , 2), 137 (8), 109 (100), 79 (87), 66 (25), 53 (29), 41 (52).

### 5.4.11 Synthese von 6-Methyloct-2-insäureallylester (114)



6-Methyloct-2-insäure (**106**) (345 mg, 2.24 mmol, 1.00 Äq.) und Allylalkohol (153  $\mu$ l, 130 mg, 2.24 mmol, 1.00 Äq.) wurden zusammen mit 4-DMAP (27.3 mg, 224  $\mu$ mol, 0.10 Äq.) in Dichlormethan (20 ml) gelöst. Anschließend wurde EDC-Hydrochlorid (429 mg, 2.24 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Wasser (30 ml) hinzugefügt um die Reaktion zu beenden. Nach Waschen mit Wasser (2 x 20 ml) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (30 ml) wurde die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 20:1 Mischung von Pentan/Diethylether gereinigt. Ausbeute: Farbloses Öl (230 mg, 1.18 mmol, 53%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.82-0.93 (m, 6H), 1.08-1.24 (m, 1H), 1.27-1.52

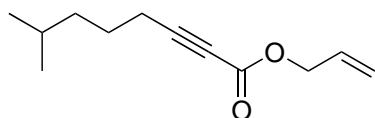
(m, 3H), 1.56-1.69 (m, 1H), 2.25-2.41 (m, 2H), 4.65 (dq, 2H,  $J = 5.9, 0.9$  Hz), 5.27 (dq, 1H,  $J = 10.4, 1.2$  Hz), 5.36 (dq, 1H,  $J = 17.2, 1.5$  Hz), 5.93 (ddt, 1H,  $J = 17.2, 10.4, 5.8$  Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.1, 16.4, 18.5, 28.9, 33.5, 34.1, 66.2, 72.8, 90.2, 119.1, 131.3, 153.5;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 752, 1074, 1250, 1463, 1652, 1712, 2241, 2877, 2963, 3025, 3088;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 194 ( $\text{M}^+$ , 3), 137 (56), 107 (41), 93 (37), 79 (83), 67 (71), 55 (47), 41 (100).

#### 5.4.12 Synthese von 7-Methyloct-2-insäureallylester (**115**)



7-Methyloct-2-insäureallylester (**115**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.6 hergestellt. Ansatz: 7-Methyloct-2-insäure (**107**) (203 mg, 1.31 mmol), Allylalkohol (86.0  $\mu\text{l}$ , 76.3 mg, 1.31 mmol), DCC (271 mg,

1.31 mmol), 4-DMAP (16.1 mg, 131  $\mu\text{mol}$ ), Dichlormethan (8.0 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 10:1 Mischung von Pentan/Diethylether lieferte das Produkt. Ausbeute: Farbloses Öl (203 mg, 1.04 mmol, 79%).

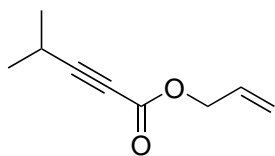
**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.89 (d, 6H,  $J = 6.6$  Hz), 1.22-1.33 (m, 2H), 1.49-1.65 (m, 3H), 2.32 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 4.63-4.67 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.36 (dq, 1H,  $J = 17.2, 1.5$  Hz), 5.93 (ddt, 1H,  $J = 17.2, 10.4, 5.8$  Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 18.9, 22.4, 25.5, 27.6, 38.1, 66.3, 72.9, 90.0, 119.1, 131.3, 153.5;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 751, 1076, 1249, 1651, 1712, 2240, 2871, 2957, 3024, 3089;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 194 ( $\text{M}^+$ , 1), 137 (18), 109 (25), 93 (27), 79 (56), 69 (100), 55 (28), 41 (78).

### 5.4.13 Synthese von 4-Methylpent-2-insäureallylester (116)



4-Methylpent-2-insäureallylester (**116**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.6 hergestellt. Ansatz: 4-Methylpent-2-insäure (**108**) (471 mg, 4.20 mmol), Allylalkohol (0.29 ml, 244 mg, 4.20 mmol), DCC (866 mg, 4.20 mmol), 4-DMAP (51.0 mg, 420  $\mu$ mol), Dichlormethan (25 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 10:1 Mischung von Pentan/Diethylether lieferte das Produkt. Ausbeute: Farbloses Öl (567 mg, 3.73 mmol, 89%).

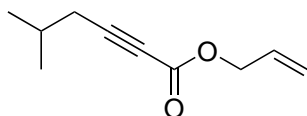
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz), 2.70 (spt, 1H,  $J$  = 6.8 Hz), 5.28 (dq, 1H,  $J$  = 10.4, 1.2 Hz), 5.36 (dq, 1H,  $J$  = 17.2, 1.5 Hz), 5.93 (ddt, 1H,  $J$  = 17.2, 10.4, 5.9 Hz);

**$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 20.5, 21.7, 66.3, 72.1, 94.5, 119.2, 131.3, 153.6;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 752, 1026, 1249, 1651, 1714, 2236, 2876, 3089;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 152 ( $\text{M}^+$ , 2), 137 (12), 107 (14), 95 (100), 79 (20), 67 (75), 41 (56).

### 5.4.14 Synthese von 5-Methylhex-2-insäureallylester (117)



5-Methylhex-2-insäureallylester (**117**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.6 hergestellt. Ansatz: 5-Methylhex-2-insäure (**109**) (276 mg, 2.18 mmol), Allylalkohol (0.15 ml, 2.18 mmol, 127 mmol), DCC (451 mg, 2.18 mmol), 4-DMAP (27.0 mg, 218  $\mu$ mol), Dichlormethan (12 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 4:1 Mischung von Pentan/Dichlormethan lieferte das Produkt. Ausbeute: Farbloses Öl (343 mg, 2.06 mmol, 94%).

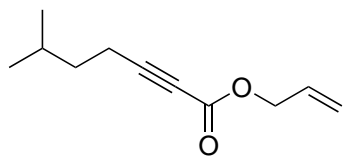
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.01 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz), 1.92 (spt, 1H,  $J$  = 6.6 Hz), 2.23 (d, 2H,  $J$  = 6.6 Hz), 4.65 (dt, 2H,  $J$  = 5.9, 1.3 Hz), 5.28 (dq, 1H,  $J$  = 10.4, 1.2 Hz), 5.36 (dq, 1H,  $J$  = 17.2, 1.5 Hz), 5.93 (m, 1H);

**$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 22.0, 27.7, 66.2, 73.8, 89.0, 119.1, 131.3, 153.5;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 940, 1252, 1712, 2239, 2962, 3025, 3087;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%):** 194 ( $M^+$ , 2), 124 (17), 109 (100), 79 (74), 67 (41), 41 (53).

#### 5.4.15 Synthese von 6-Methylhept-2-insäureallylester (118)



6-Methylhept-2-insäureallylester (**118**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.6 hergestellt. Ansatz: 6-Methylhept-2-insäure (**110**) (315 mg, 2.25 mmol), Allylalkohol (0.15 ml, 131 mg, 2.25 mmol), DCC (464 mg, 2.25 mmol), 4-DMAP (27.5 mg, 225  $\mu$ mol), Dichlormethan (12 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 4:1 Mischung von Pentan/Dichlormethan lieferte das Produkt. Ausbeute: Farbloses Öl (325 mg, 1.80 mmol, 80%).

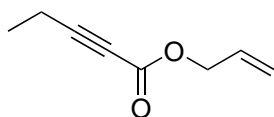
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.91 (d, 6H,  $J$  = 6.6 Hz), 1.48 (qd, 2H,  $J$  = 7.2, 0.6 Hz), 1.70 (spt, 1H,  $J$  = 6.7 Hz), 2.34 (t, 2H,  $J$  = 7.4 Hz), 4.65 (ddd, 2H,  $J$  = 5.9, 1.6, 1.1 Hz), 5.27 (dq, 1H,  $J$  = 10.3, 1.3 Hz), 5.36 (dq, 1H,  $J$  = 17.2, 1.5 Hz), 5.93 (ddt, 1H,  $J$  = 17.2, 10.4, 5.9 Hz);

**$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 16.7, 22.0, 27.2, 36.3, 66.2, 72.8, 90.1, 119.1, 131.3, 153.5;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 751, 1074, 1250, 1651, 1711, 2241, 2959, 3026, 3091;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%):** 180 ( $M^+$ , 5), 137 (17), 123 (96), 95 (59), 79 (99), 67 (93), 41 (100).

#### 5.4.16 Synthese von Pent-2-insäureallylester (119)



Pent-2-insäureallylester (**119**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.6 hergestellt. Ansatz: Pent-2-insäure (200 mg, 2.04 mmol), Allylalkohol (0.14 ml, 118 mg, 2.04 mmol), DCC (421 mg, 2.04 mmol), 4-DMAP (24.9 mg, 204  $\mu$ mol), Dichlormethan (12 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 4:1 Mischung von Pentan/Dichlormethan lieferte das Produkt. Ausbeute: Farbloses Öl (285 mg, 1.87 mmol, 92%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.21 (t, 3H,  $J$  = 7.6 Hz), 2.35 (q, 2H,  $J$  = 7.6 Hz), 4.65 (ddd, 2H,  $J$  = 5.8, 1.5, 1.4 Hz), 5.28 (dq, 1H,  $J$  = 10.0, 1.4 Hz), 5.36 (dq, 1H,  $J$  =



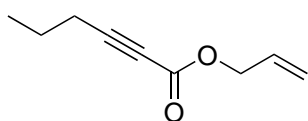
17.1, 1.5 Hz), 5.93 (ddt, 1H,  $J = 17.1, 10.0, 5.8$  Hz);

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.4, 12.5, 66.3, 72.3, 91.0, 119.2, 131.3, 153.5;

IR (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 752, 1055, 1085, 1456, 1651, 1714, 2242, 2944, 2985, 3024, 3088;

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 137 ( $[\text{M}-1]^+$ , 3), 109 (4), 93 (14), 81 (100), 53 (39).

### 5.4.17 Synthese von Hex-2-insäureallylester (120)



Hex-2-insäureallylester (**120**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.6 hergestellt. Ansatz: Hex-2-insäure (200 mg, 1.78 mmol), Allylalkohol (0.12 ml, 104 mg, 1.78 mmol), DCC (368 mg, 1.78 mmol), 4-DMAP (21.8 mg,

178  $\mu\text{mol}$ ), Dichlormethan (10 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 4:1 Mischung von Pentan/Dichlormethan lieferte das Produkt. Ausbeute: Farbloses Öl (219 mg, 1.44 mmol, 81%).

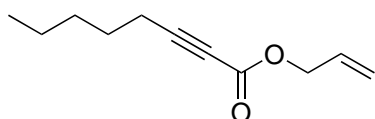
$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.02 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz), 1.62 (sxt, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 4.65 (dt, 2H,  $J = 5.9, 1.3$  Hz), 5.28 (dq, 1H,  $J = 10.4, 1.2$  Hz), 5.36 (dq, 1H,  $J = 17.2, 1.5$  Hz), 5.93 (ddt, 1H,  $J = 17.2, 10.4, 5.9$  Hz);

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.4, 20.6, 21.0, 66.2, 73.0, 89.8, 119.1, 131.3, 153.5;

IR (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 751, 1082, 1250, 1651, 1713, 2239, 2877, 2968, 3025, 3089;

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 152 ( $\text{M}^+$ , 1), 137 (4), 124 (8), 95 (100), 79 (27), 67 (19), 53 (20), 41 (28).

### 5.4.18 Synthese von Oct-2-insäureallylester (121)



Oct-2-insäureallylester (**121**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.6 hergestellt. Ansatz: Oct-2-insäure (200 mg, 1.43 mmol), Allylalkohol (97.1  $\mu\text{l}$ , 82.9 mg, 1.43 mmol), DCC (294 mg, 1.43 mmol), 4-

DMAP (17.4 mg, 143  $\mu\text{mol}$ ), Dichlormethan (10 ml). Reinigung durch Säulenchroma-

tographie an Kieselgel mit einer 4:1 Mischung von Pentan/Dichlormethan lieferte das Produkt. Ausbeute: Farbloses Öl (196 mg, 1.08 mmol, 76%).

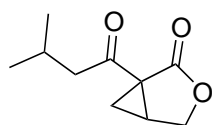
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.87-0.95 (m, 3H), 1.23-1.45 (m, 4H), 1.52-1.66 (m, 2H), 2.33 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 4.65 (dt, 2H,  $J = 5.9, 1.4$  Hz), 5.25-5.31 (m, 1H), 5.36 (dq, 1H,  $J = 17.2, 1.5$  Hz), 5.93 (ddt, 1H,  $J = 17.2, 10.4, 5.9$  Hz);

**$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.8, 18.6, 22.1, 27.2, 30.9, 66.2, 72.9, 90.0, 119.1, 131.3, 153.5;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 752, 1077, 1251, 1710, 2241, 2863, 2873, 2957, 3024, 3087;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 180 ( $\text{M}^+$ , 3), 137 (15), 123 (100), 79 (66), 67 (66), 55 (47), 41 (61).

#### 5.4.19 Synthese von 1-(3-Methyl-1-butanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (93) (Salinilacton A)



1-(3-Methyl-1-butanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (**93**)

wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.7 hergestellt.

Ansatz: 5-Methylhex-2-insäureallylester (**117**) (233 mg, 1.40 mmol), Palladium-(II)-acetat (31.5 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ),

(Diacetoxiod)benzol (903 mg, 2.80 mmol), trockene Essigsäure (12 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 1:1 Mischung von Pentan/Dichlormethan zu Beginn und später 100% Dichlormethan lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (147 mg, 807  $\mu\text{mol}$ , 58%).

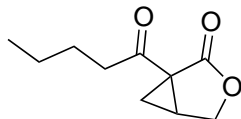
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.95 (dd, 6H,  $J = 6.8, 5.4$  Hz), 1.38 (dd, 1H,  $J = 5.5, 4.0$  Hz), 2.05 (dd, 1H,  $J = 7.9, 4.1$  Hz), 2.17 (spt, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H,  $J = 16.7, 7.0$  Hz), 2.98 (dd, 1H,  $J = 16.7, 7.0$  Hz), 4.20 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 4.34 (dd, 1H,  $J = 9.5, 4.8$  Hz);

**$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 22.4, 22.5, 23.7, 24.3, 29.5, 36.4, 50.1, 67.2, 172.7, 202.3;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 767, 987, 1085, 1696, 1769, 2874, 2960, 3099;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 182 ( $\text{M}^+$ , 1), 167 (43), 140 (97), 125 (71), 122 (100), 83 (53), 57 (49), 41 (56).

### 5.4.20 Synthese von 1-Pentanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (78) (Salinilacton B)



1-Pentanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (**78**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.7 hergestellt. Ansatz: Hept-2-insäureallylester (**81**) (56.2 mg, 338  $\mu\text{mol}$ ), Palladium-(II)-acetat (7.60 mg, 33.4  $\mu\text{mol}$ ), (Diacetoxiod)-benzol (218 mg, 676  $\mu\text{mol}$ ), trockene Essigsäure (3.0 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 1:1 Mischung von Pentan/Dichlormethan zu Beginn und später 100% Dichlormethan lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (41.4 mg, 227  $\mu\text{mol}$ , 67%).

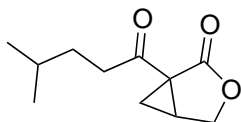
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.92 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz), 1.29-1.41 (m, 3H), 1.52-1.66 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H,  $J$  = 7.9, 4.1 Hz), 2.77 (dddd, 1H,  $J$  = 8.0, 5.6, 4.8, 0.9 Hz), 2.87 (ddd, 1H,  $J$  = 17.8, 8.5, 6.5 Hz), 3.13 (ddd, 1H,  $J$  = 17.8, 8.5, 6.5 Hz), 4.20 (d, 1H,  $J$  = 9.5 Hz), 4.34 (dd, 1H,  $J$  = 9.4, 4.8 Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.8, 22.2, 23.7, 25.5, 29.6, 36.2, 41.3, 67.2, 172.8, 202.8;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 767, 1086, 1393, 1696, 1769, 2874, 2960, 3097;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 167 ( $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 5), 153 (51), 140 (88), 125 (39), 122 (100), 83 (38), 53 (43), 41 (36).

### 5.4.21 Synthese von 1-(4-Methyl-1-pentanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (**94**) (Salinilacton C)



1-(4-Methyl-1-pentanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (**94**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.7 hergestellt. Ansatz: 6-Methylhept-2-insäureallylester (**118**) (281 mg, 1.56 mmol), Palladium-(II)-acetat (35.0 mg, 156  $\mu\text{mol}$ ), (Diacetoxiod)benzol (1.01 g, 3.12 mmol), trockene Essigsäure (9.0 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 1:1 Mischung von Pentan/Dichlormethan zu Beginn und später 100% Dichlormethan lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (257 mg, 1.31 mmol, 84%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.91 (dd, 6H,  $J$  = 6.4, 1.6 Hz), 1.39 (dd, 1H,

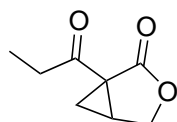
$J = 5.7, 4.1 \text{ Hz}$ , 1.43-1.65 (m, 3H), 2.05 (dd, 1H,  $J = 8.0, 4.0 \text{ Hz}$ ), 2.76 (dt, 1H,  $J = 8.0, 5.1 \text{ Hz}$ ), 2.82-2.93 (m, 1H), 3.13 (ddd, 1H,  $J = 17.6, 9.6, 5.7 \text{ Hz}$ ), 4.20 (d, 1H,  $J = 9.5 \text{ Hz}$ ), 4.34 (dd, 1H,  $J = 9.5, 4.8 \text{ Hz}$ );

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 22.3, 22.4, 23.8, 27.6, 29.6, 32.2, 36.1, 39.7, 67.2, 172.8, 203.0;

IR (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 769, 1086, 1390, 1697, 1770, 2871, 2958;

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 196 ( $\text{M}^+$ , 2), 181 (6), 153 (100), 140 (75), 125 (49), 122 (79), 83 (31), 55 (44), 53 (41), 43 (49).

#### 5.4.22 Synthese von 1-Propanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (90) (Salinilacton D)



1-Propanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (**90**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.7 hergestellt. Ansatz: Pent-2-ensäure-

allylester (**119**) (179 mg, 1.30 mmol), Palladium-(II)-acetat (29.1 mg, 130  $\mu\text{mol}$ ), (Diacetoxyiod)benzol (836 mg, 2.59 mmol), trockene Essigsäure (11 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 1:1 Mischung von Pentan/Diethylether lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (113 mg, 730  $\mu\text{mol}$ , 56%).

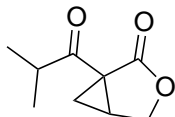
$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.10 (t, 3H,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 1.39 (dd, 1H,  $J = 5.5, 4.2 \text{ Hz}$ ), 2.06 (dd, 1H,  $J = 8.0, 4.2 \text{ Hz}$ ), 2.87 (dq, 1H,  $J = 19.0, 7.2 \text{ Hz}$ ), 3.20 (dq, 1H,  $J = 19.0, 7.2 \text{ Hz}$ ), 4.20 (d, 1H,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ ), 4.34 (dd, 1H,  $J = 9.5, 4.7 \text{ Hz}$ );

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.4, 23.9, 29.6, 35.1, 36.1, 67.2, 172.8, 203.3;

IR (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 830, 994, 1091, 1303, 1386, 1461, 1699, 1766, 2912, 2941, 2979, 3097;

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 154 ( $\text{M}^+$ , 9), 136 (62), 125 (100), 108 (40), 83 (75), 57 (59), 53 (72).

### 5.4.23 Synthese von 1-(2-Methylpropanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (91) (Salinilacton E)



1-(2-Methylpropanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (**91**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.7 hergestellt. Ansatz: 4-Methylpent-2-ensäureallylester (**116**) (200 mg, 1.31 mmol), Palladium-(II)-acetat (29.5 mg, 131  $\mu$ mol), (Diacetoxiod)benzol (844 mg, 2.62 mmol), trockene Essigsäure (11 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 3:1 Mischung von Pentan/Diethylether zu Beginn und später einer 1:1 Mischung von Pentan/Diethylether lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (141 mg, 838  $\mu$ mol, 64%).

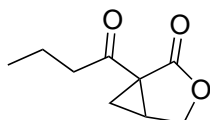
**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.11 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz), 1.19 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz), 1.39 (dd, 1H,  $J$  = 5.7, 4.1 Hz), 2.03 (dd, 1H,  $J$  = 8.1, 4.1 Hz), 2.71-2.77 (m, 1H), 3.67 (spt, 1H,  $J$  = 6.7 Hz), 4.21 (d, 1H,  $J$  = 9.5 Hz), 4.35 (dd, 1H,  $J$  = 9.5, 4.6 Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 17.9, 18.1, 23.6, 29.4, 35.2, 38.1, 67.1, 172.7, 206.5;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 767, 1079, 1301, 1390, 1695, 1766, 2877, 2975;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 168 ( $\text{M}^+$ , 10), 150 (50), 135 (19), 125 (100), 122 (45), 108 (37), 83 (69), 53 (72), 43 (72).

### 5.4.24 Synthese von 1-Butanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (92) (Salinilacton F)



1-Butanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (**92**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.7 hergestellt. Ansatz: Hex-2-ensäureallylester (**120**) (100 mg, 657  $\mu$ mol), Palladium-(II)-acetat (14.7 mg, 65.7  $\mu$ mol), (Diacetoxiod)benzol (423 mg, 1.31 mmol), trockene Essigsäure (6.0 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 1:1 Mischung von Pentan/Dichlormethan zu Beginn und später 100% Dichlormethan lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (82.6 mg, 491  $\mu$ mol, 75%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.95 (t, 6H,  $J$  = 7.5 Hz), 1.39 (dd, 1H,  $J$  = 5.5, 4.3 Hz), 1.58-1.73 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H,  $J$  = 7.9, 4.1 Hz), 2.77 (dddd, 1H,  $J$  = 8.0, 5.6,

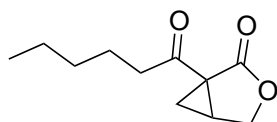
4.8, 0.8 Hz), 2.85 (ddd, 1H,  $J = 17.8, 7.8, 6.8$  Hz), 3.12 (ddd, 1H,  $J = 17.9, 7.8, 6.8$  Hz), 4.20 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 4.34 (dd, 1H,  $J = 9.5$  Hz);

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.5, 16.8, 23.7, 29.6, 36.2, 43.4, 67.2, 172.8, 202.6;

IR (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 768, 1085, 1392, 1697, 1768, 2965;

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 168 ( $\text{M}^+$ , 1), 153 (77), 140 (60), 135 (48), 125 (100), 122 (88), 83 (69), 53 (82), 43 (93).

#### 5.4.25 Synthese von 1-Hexanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (95) (Salinilacton G)



1-Hexanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (**95**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.7 hergestellt. Ansatz: Oct-2-insäureallylester (**121**) (100 mg, 555  $\mu\text{mol}$ ), Palladium-(II)-acetat (12.5 mg, 55.5  $\mu\text{mol}$ ), (Diacetoxyiod)benzol

(357 mg, 1.11 mmol), trockene Essigsäure (5.0 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 1:1 Mischung von Pentan/Dichlormethan zu Beginn und später 100% Dichlormethan lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (93.1 mg, 474  $\mu\text{mol}$ , 86%).

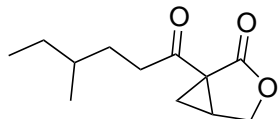
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.86-0.93 (m, 3H), 1.27-1.36 (m, 4H), 1.39 (dd, 1H,  $J = 5.7, 4.1$  Hz), 1.55-1.68 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H,  $J = 8.0, 4.0$  Hz), 2.77 (dddd, 1H,  $J = 8.0, 5.6, 4.8, 0.8$  Hz), 2.86 (ddd, 1H,  $J = 17.8, 8.0, 6.2$  Hz), 3.12 (ddd, 1H,  $J = 17.8, 8.0, 6.2$  Hz), 4.20 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 4.34 (dd, 1H,  $J = 9.4, 4.9$  Hz);

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.9, 22.4, 23.1, 23.8, 29.6, 31.2, 36.2, 41.6, 67.2, 172.8, 202.9;

IR (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 767, 1086, 1391, 1696, 1769, 2873, 2957;

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 196 ( $\text{M}^+$ , 1), 167 (4), 153 (56), 140 (82), 125 (35), 122 (100), 83 (28), 53 (36).

### 5.4.26 Synthese von 1-(4-Methylhexanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (96) (Salinilacton H)



1-(4-Methylhexanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (96)

wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.7 hergestellt. Ansatz: 6-Methyloct-2-insäureallylester (114) (100 mg, 515  $\mu$ mol), Palladium-(II)-acetat (11.6 mg, 51.5  $\mu$ mol), (Diacetoxyiod)benzol (332 mg, 1.03 mmol), trockene Essigsäure (4.0 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 4:1 Mischung von Pentan/Diethylether zu Beginn und später einer 1:1 Mischung von Pentan/Diethylether lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (57.1 mg, 272  $\mu$ mol, 53%), untrennbares Gemisch von Diastereomeren.

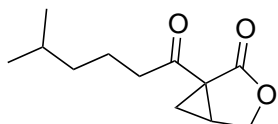
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.84-0.91 (m, 6H), 1.17 (m, 1H), 1.31-1.49 (m, 4H), 1.63 (m, 1H), 2.06 (ddd, 1H,  $J$  = 7.9, 4.2, 3.6 Hz), 2.76 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.20 (d, 1H,  $J$  = 9.4 Hz), 4.34 (dd, 1H,  $J$  = 9.4, 4.8 Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.3/11.3, 18.9/19.0, 23.8/23.8, 29.1/29.2, 29.6/29.7, 29.9, 33.9/33.9, 36.1/36.2, 39.5/39.5, 67.2, 172.8/172.8, 203.1/203.1;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 767, 1087, 1390, 1463, 1697, 1770, 2875, 2929, 2962;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 210 ( $\text{M}^+$ , 1), 181 (9), 153 (100), 140 (62), 125 (43), 122 (59), 83 (29), 55 (40).

### 5.4.27 Synthese von 1-(5-Methylhexanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (97)



1-(5-Methylhexanoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (97)

wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 5.3.7 hergestellt. Ansatz: 7-Methyloct-2-insäureallylester (115) (100 mg, 510  $\mu$ mol), Palladium-(II)-acetat (11.2 mg, 51.0  $\mu$ mol), (Diacetoxyiod)benzol (332 mg, 1.03 mmol), trockene Essigsäure (4.4 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 3:1 Mischung von Pentan/Diethylether zu Beginn und später einer 1:1 Mischung von Pentan/Diethylether lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (53.5 mg, 254  $\mu$ mol, 49%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.88 (d, 6H,  $J$  = 6.5 Hz), 1.20 (dt, 2H,  $J$  = 8.7,

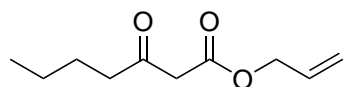
7.1 Hz), 1.39 (dd, 1H,  $J = 5.7, 4.1$  Hz), 1.50-1.69 (m, 3H), 2.05 (dd, 1H,  $J = 7.9, 4.1$  Hz), 2.77 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 4.20 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 4.34 (dd, 1H,  $J = 9.5, 4.8$  Hz);

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 21.2, 22.4, 22.5, 23.8, 27.8, 29.6, 36.2, 38.2, 41.8, 67.2, 172.8, 202.8;

IR (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 766, 1089, 1390, 1698, 1769, 2872, 2956;

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 210 ( $\text{M}^+$ , 1), 167 (12), 153 (40), 140 (94), 125 (45), 122 (100), 95 (28), 69 (39), 53 (36).

#### 5.4.28 Synthese von 3-Oxoheptansäureallylester (126)



Unter einer Schutzgasatmosphäre wurde Meldrumsäure (1.00 g, 6.94 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Dichlormethan (5.0 ml) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit Valeroylchlorid (820  $\mu\text{mol}$ , 838 mg, 6.94 mmol, 1.00 Äq.) und Pyridin (1.12 ml, 1.10 g, 13.9 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei dieser Temperatur wurde auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Die resultierende Lösung wurde mit 2 N Salzsäure extrahiert (3 x 40 ml). Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 60 ml), die organischen Phasen vereinigt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde unter einer Schutzatmosphäre in Tetrahydrofuran (4.0 ml) gelöst und mit Allylalkohol (960  $\mu\text{l}$ , 808 mg, 14.0 mmol, 2.02 Äq.) versetzt und für 3 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (10:1 Pentan/Diethylether). Ausbeute: Farblose Flüssigkeit (1.08 g, 5.86 mmol, 84%).

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.91 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.25-1.41 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 2H), 2.54 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 3.47 (s, 2H), 4.58-4.68 (m, 2H), 5.26 (dq, 1H,  $J = 10.3, 1.3$  Hz), 5.34 (dq, 1H,  $J = 17.2, 1.3$  Hz), 5.92 (ddt, 1H,  $J = 17.2, 10.3, 5.8$  Hz);

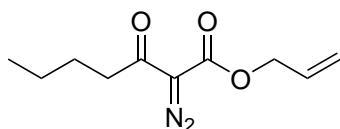
$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.7, 22.1, 25.5, 42.7, 49.1, 65.9, 118.8, 131.5, 166.9, 202.7;

IR (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 733, 989, 1150, 1224, 1715, 1743, 2959;

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 184 ( $\text{M}^+$ , 1), 155 (6), 142 (21), 127 (16), 85 (100), 82 (47), 57 (909).



### 5.4.29 Synthese von 2-Diazo-3-oxoheptansäureallylester (**127**)



3-Oxoheptansäureallylester (**126**) (728 mg, 3.95 mmol, 1.00 Äq.) und *p*-Acetamidobenzolsulfonylazid (968 mg, 4.03 mmol, 1.02 Äq.) wurden in Acetonitril (8.0 ml) gelöst und die Lösung anschließend auf 0 °C gekühlt. Nach der langsamen Zugabe von Triethylamin (1.65 ml, 1.20 g, 11.9 mmol, 3.00 Äq.) wurde die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Im nächsten Schritt wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand unter Rühren mit 20 ml einer 1:1 Mischung von Pentan und Diethylether versetzt. Die resultierende Suspension wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck von Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (4:1 Pentan/Diethylether). Da sich das Produkt auf Kieselgel zersetzt, wurde die Reinigung sehr rasch durchgeführt. Ausbeute: Gelbes Öl (644 mg, 3.06 mmol, 78%).

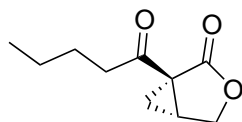
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.92 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.30-1.44 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.85 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 4.70-4.77 (m, 2H), 5.26-5.42 (m, 2H), 5.96 (m, 1H);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 13.8, 22.3, 26.4, 39.9, 65.7, 119.0, 131.5, 161.0, 192.9 (Eines der Signale wird von den Lösungsmittelsignalen verdeckt.);

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 743, 1655, 1714, 2131, 2959.

### 5.4.30 Synthese von (1*S*,5*R*)-1-Pentanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]

#### hexan-2-on ((1*S*,5*R*)-**78**)



Unter einer Schutzgasatmosphäre wurde (CuOTf)<sub>2</sub>PhMe (10.0 mg, 19.2 μmol, 8 mol%) mit trockenem, entgastem Toluol (4.0 ml) versetzt, bevor eine Lösung von 2,2-Bis((*S*)-4-isopropoxyloxazolin)propan (18.0 mg, 19.2 μmol, 26 mol%) in trockenem, entgastem Toluol (1.0 ml) hinzugegeben wurde. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von Diazoverbindung **127** (50.0 mg, 238 μmol, 1.00 Äq.) in trockenem, entgastem Toluol (1.0 ml) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5.0 ml) beendet. Die

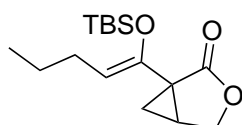
wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 20 ml), die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen (30 ml), über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 3:1 Mischung von Pentan/Diethylether zu Beginn und später einer 1:1 Mischung von Pentan/Diethylether lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (6.50 mg, 35.7  $\mu$ mol, 15%, 58%ee).

Die Reaktion wurde auch bei 55 °C für 6 h anstatt Raumtemperatur für 24 h durchgeführt. Ausbeute: Gelbes Öl (20.2 mg, 111  $\mu$ mol, 47%, 52%ee).

Durchführung nach Literaturvorschriften.<sup>[142,143]</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -69$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ , 52%ee).

#### 5.4.31 Synthese von (1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)pent-1-en-1-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (134)



Unter Schutzgas wurde 2-Diazo-3-oxoheptansäureallylester (**127**) (400 mg, 1.90 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem, entgastem Dichlormethan (20 ml) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit Triethylamin (400  $\mu$ l, 288 mg, 2.86 mmol, 1.50 Äq.) versetzt bevor *tert*-Butyldimethylsilyl-Triflat (480  $\mu$ l, 554 mg, 2.10 mmol, 1.10 Äq.) hinzugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 2 h bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml) wurden die Phasen getrennt, die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen (2 x 20 ml), über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch rasche Säulenchromatographie gereinigt, wobei das verwendete Kieselgel mit einer Lösung von 2% Triethylamin in Pentan vorbehandelt wurde. Dennoch kam es zu starker Zersetzung der Diazoverbindung. Ausbeute des Zwischenprodukts: Gelbes Öl (351 mg, 1.08 mmol, 57%).

Aufgrund der hohen Instabilität der Diazoverbindung wurde die nächste Umsetzung direkt angeschlossen. Unter Schutzgas wurde eine Mischung von  $(\text{CuOTf})_2\text{PhMe}$

(12.8 mg, 24.7  $\mu\text{mol}$ , 8 mol%) in entgastem Toluol (6.0 ml) mit einer Lösung von 2,2-Bis((S)-4-isopropylloxazolin)propan (23.6 mg, 80.1  $\mu\text{mol}$ , 26 mol%) in entgastem Toluol (1.5 ml) vereint. Nachdem die Mischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt worden war, erfolgte die Zugabe der Diazoverbindung (100 mg, 308  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in entgastem Toluol (1.5 ml). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 5 h bei 55 °C gerührt. Die Beendigung der Reaktion erfolgte durch Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (10 ml). Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 10 ml) und die vereinigten Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen (10 ml) um sie anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat zu trocknen. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Zu Beginn 30:1 Pentan/Diethylether, später 10:1 Pentan/Diethylether). Ausbeute: Farbloses Öl (7.6 mg, 25.6  $\mu\text{mol}$ , 8.3%).

Durchführung nach Literaturvorschriften.<sup>[142,143,152]</sup>

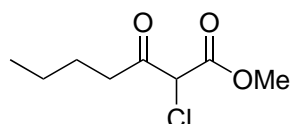
**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.16 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.90 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz), 0.95 (s, 9H), 1.08 (t, 1H,  $J$  = 4.7 Hz), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.53 (dd, 1H,  $J$  = 7.8, 4.7 Hz), 2.03 (qd, 2H,  $J$  = 7.4, 2.8 Hz), 2.29 (dt, 1H,  $J$  = 7.9, 4.6 Hz), 4.15 (d, 1H,  $J$  = 9.5 Hz), 4.32 (dd, 1H  $J$  = 9.5, 4.6 Hz), 4.86 (t, 1H,  $J$  = 7.0 Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = -4.20, -4.18, 13.9, 18.3, 18.6, 22.6, 24.4, 25.8, 27.7, 33.3, 68.1, 114.9, 143.1, 175.4;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 782, 841, 993, 1081, 1110, 1286, 1672, 1768, 2859, 2958;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 281 ( $[\text{M-Me}]^+$ , 2), 239 ( $[\text{M-Bu}]^+$ , 98), 197 (30), 183 (27), 75 (100), 73 (37).

#### 5.4.32 Synthese von 2-Chlor-3-oxoheptansäuremethylester (139)



3-Oxoheptansäuremethylester (2.00 g, 12.6 mmol, 1.00 Äq.)

wurde in Dichlormethan (16 ml) gelöst und bei Raumtemperatur langsam mit Sulfurylchlorid (1.71 g, 12.6 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion durch die Zugabe von Wasser beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Abfiltrieren

des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (10:1 Pentan/Diethylether). Ausbeute: Farbloses Öl (1.72 g, 8.95 mmol, 71%).

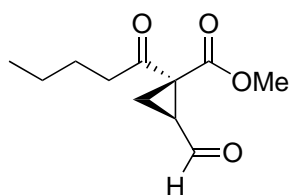
Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[158]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.92 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz), 1.28-1.39 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 2.71 (td, 2H,  $J$  = 7.3, 2.7 Hz), 3.84 (s, 3H), 4.81 (s, 1H);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.7, 22.0, 38.6, 53.6, 60.7, 165.6, 198.9;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 725, 998, 1173, 1201, 1311, 1438, 1611, 1646, 1728, 1762, 2875, 2960.

### 5.4.33 Synthese von (1*R*,2*S*)-2-Formyl-1-pentanoylcyclopropan-1-carbonsäuremethylester (**140**)



(*R*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanoltrimethylsilylether

(169 mg, 519  $\mu$ mol, 20 mol%) wurde unter Schutzgas unter Ausschluss von Licht in Chloroform (10 ml) gelöst. Es wurden bei Raumtemperatur 2-Chlor-3-oxoheptansäuremethylester (**139**) (500 mg, 2.60 mmol, 1.00 Äq.),

Triethylamin (362  $\mu$ l, 263 mg, 2.60 mmol, 1.00 Äq.) und zum Schluss tropfenweise frisch destilliertes Acrolein (207  $\mu$ l, 175 mg, 3.11 mmol, 1.20 Äq.) zugegeben. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 ml) gewaschen bevor die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wurde. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (5:1 Pentan/Diethylether). Ausbeute: Farbloses Öl, leichte Verunreinigungen (220 mg, 1.04 mmol, 40%, 37 %ee).

Durchführung nach Literaturvorschriften.<sup>[154–157]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.90 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.20-1.41 (m, 3H), 1.52-1.63 (m, 2H), 1.74 (dd, 1H,  $J$  = 8.7, 4.5 Hz), 2.07 (dd, 1H,  $J$  = 7.0, 4.5 Hz), 2.57-2.81 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 9.38 (d, 1H,  $J$  = 4.4 Hz);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.8, 20.9, 22.1, 25.6, 36.0, 40.8, 43.8, 53.1,

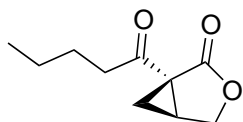
168.2, 196.8, 201.6;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 889, 1014, 1083, 1163, 1205, 1324, 1439, 1711, 1737, 2875, 2959, 3109;

**MS (EI, 70 eV): *m/z* (%)**: 184 (M<sup>+</sup>, 2), 169 (12), 155 (18), 152 (21), 138 (22), 127 (37), 110 (45), 95 (43), 85 (70), 57 (100);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +60.3$  (c 1.92, CHCl<sub>3</sub>, 37%ee).

#### 5.4.34 Synthese von (1*R*,5*S*)-1-Pentanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on ((1*R*,5*S*)-78) (Salinilacton B)

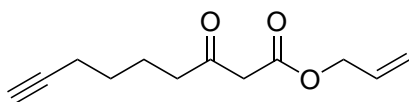


(1*R*,2*S*)-2-Formyl-1-pentanoylcyclopropan-1-carbonsäuremethylester (**140**) (197 mg, 928 μmol, 1.00 Äq.) wurde bei 0 °C in Methanol (20 ml) gelöst. Es wurde in 0.1 Äq. Portionen Natriumborhydrid zugegeben bis die DC-Kontrolle voll-

ständigen Umsatz des Edukts anzeigte. Nach Beendigung der Reaktion mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung wurde das Methanol unter vermindertem Druck entfernt. Die zurückbleibende wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 10 ml), die vereinten organischen Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Erst 2:1 Pentan/Diethylether dann 1:1 Pentan/Diethylether). Ausbeute: Farbloses Öl (67.0 mg, 368 μmol, 40%, 37%ee).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +52.8$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 37%ee).

#### 5.4.35 Synthese von 3-Oxonon-6-insäureallylester (155)



Hept-6-ensäure (750 mg, 5.94 mmol, 1.00 Äq.) wurde unter Schutzgas in trockenem Dichlormethan (9.0 ml) gelöst und mit Dimethylformamid (15.0 mg, 205 μmol,

3.5 mol%) versetzt. Nach langsamer Zugabe von Oxalylchlorid (1.00 ml, 1.48 g, 11.7 mmol, 1.96 Äq.) wurde die Reaktionsmischung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor für weitere 2 h auf 70 °C erhitzt wurde. Anschließend wurden das Lösungsmittel sowie verbliebenes Oxalylchlorid abdestilliert und der Rückstand erneut in trockenem Dichlormethan (9.0 ml) gelöst.

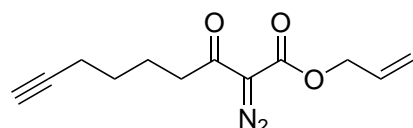
In einem zweiten Kolben wurde Meldrumsäure (857 mg, 5.94 mmol, 1.00 Äq.) unter einer Schutzgasatmosphäre in trockenem Dichlormethan (9.0 ml) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit dem im ersten Schritt hergestellten Säurechlorid und Pyridin (1.44 ml, 1.41 g, 17.8 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei dieser Temperatur wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die resultierende Lösung wurde mit 2 N Salzsäure extrahiert (3 x 30 ml). Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 30 ml), die organischen Phasen vereinigt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde unter einer Schutzatmosphäre in trockenem Tetrahydrofuran (6.0 ml) gelöst, mit Allylalkohol (1.22 ml, 1.04 g, 17.8 mmol, 3.00 Äq.) versetzt und für 4 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (10:1 Pentan/Ethylacetat). Ausbeute: Gelbes Öl (778 mg, 3.74 mmol, 63%).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.48-1.60 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.95 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz), 2.21 (td, 2H, *J* = 7.0, 2.7 Hz), 2.58 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.47 (s, 2H), 4.64 (dt, 2H, *J* = 5.8, 1.4 Hz), 5.27 (dq, 1H, *J* = 10.3, 1.3 Hz), 5.34 (dq, 1H, *J* = 17.2, 1.5 Hz), 5.92 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.3, 5.8 Hz);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 18.2, 22.4, 27.6, 42.3, 49.1, 65.9, 68.6, 83.8, 118.9, 131.5, 168.8, 202.2;

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 631, 933, 988, 1172, 1230, 1313, 1713, 1741, 2117, 2942, 3289.

#### 5.4.36 Synthese von 2-Diazo-3-oxonon-6-insäureallylester (156)



3-Oxonon-6-insäureallylester (**155**) (500 mg, 2.40 mmol, 1.00 Äq.) und *p*-Acetamidobenzolsulfonylazid (588 mg, 2.45 mmol, 1.02 Äq.) wurden in Acetonitril (12 ml) gelöst und die Lösung anschließend auf 0 °C gekühlt.

Nach der langsamen Zugabe von Triethylamin (1.00 ml, 729 mg, 7.20 mmol, 3.00 Äq.) wurde die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Im nächsten Schritt wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand unter Rühren mit 15 ml einer 1:1 Mischung von Pentan und Diethylether versetzt. Die resultierende Suspension wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck von

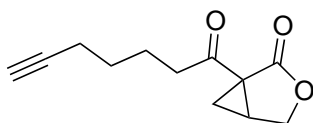
Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (6:1 Pentan/Diethylether). Da sich das Produkt auf Kieselgel zersetzt, wurde die Reinigung sehr rasch durchgeführt. Ausbeute: Gelbes Öl (458 mg, 1.95 mmol, 81%).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.52-1.65 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 2H), 1.95 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz), 2.22 (td, 2H, *J* = 7.1, 2.7 Hz), 2.89 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 4.70-4.76 (m, 2H), 5.27-5.41 (m, 2H), 5.95 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.4, 5.8 Hz);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 18.2, 23.3, 27.9, 39.6, 65.7, 68.5, 84.0, 119.1, 131.4, 161.0, 192.3;

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 632, 744, 1016, 1124, 1301, 1651, 1712, 2132, 2944, 3292.

#### 5.4.37 Synthese von 1-(Hept-6-inoyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (157)



Unter einer Schutzgasatmosphäre wurde 2,2-Bis-((S)-4-isopropoxyloxazolin)propan (20.0 mg, 67.8 μmol, 26 mol%) in trockenem, entgastem Toluol (5.0 ml) gelöst. Nach Zugabe von (CuOTf)<sub>2</sub>PhMe (11.0 mg, 20.9 μmol, 8 mol%) wurde die Mischung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor 2-Diazo-3-oxonon-6-insäureallylester (**156**) (61.1 mg, 261 μmol, 1.00 Äq.) in trockenem, entgastem Toluol (3.0 ml) zugetropft wurde. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 6 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5.0 ml) beendet und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3 x 20 ml), die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen (30 ml), über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 3:1 Mischung von Pentan/Diethylether zu Beginn und später einer 1:1 Mischung von Pentan/Diethylether lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (24.0 mg, 116 μmol, 45%).

Durchführung nach Literaturvorschriften.<sup>[142,143]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.40 (dd, 1H, *J* = 5.7, 4.1 Hz), 1.52-1.61 (m, 2H),

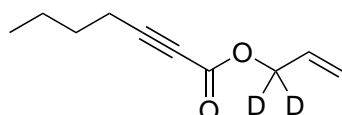
1.69-1.79 (m, 2H), 1.95 (t, 1H,  $J = 2.6$  Hz), 2.06 (dd, 1H,  $J = 7.8, 4.2$  Hz), 2.22 (td, 2H, 7.0,  $J = 2.6$  Hz), 2.78 (m, 1H), 2.90 (ddd, 1H,  $J = 18.1, 7.9, 6.7$  Hz), 3.18 (ddd, 1H,  $J = 18.1, 7.9, 6.7$  Hz), 4.20 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 4.34 (dd, 1H,  $J = 9.5, 4.8$  Hz);

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 18.2, 22.4, 23.9, 27.7, 29.6, 36.2, 41.0, 67.2, 68.5, 84.0, 172.7, 202.3;

IR (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1000, 1090, 1119, 1307, 1392, 1696, 1767, 2115, 2870, 2944, 3093, 3277;

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 205 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ , 2), 187 (8), 165 (20), 140 (50), 125 (90), 122 (73), 83 (62), 81 (65), 79 (63), 53 (100).

#### 5.4.38 Synthese von Hept-2-insäure-(1,1- $\text{D}_2$ )-allylester (160)



Hept-2-insäureethylester (300 mg, 1.95 mmol, 1.00 Äq.)

wurde in Ethanol (14 ml) gelöst. Anschließend wurde 1-molarer Natronlauge (7.51 ml, 7.751 mmol, 3.86 Äq.)

hinzugefügt und die Mischung 2.5 h bei Raumtemperatur

gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser (20 ml) wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan gewaschen (2 x 30 ml), mit 25%iger Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert (4 x 20 ml). Die erhaltene Säure wurde ohne zusätzliche Reinigung weiter eingesetzt.

Unter Schutzgas wurde Lithiumaluminiumdeuterid (78.3 mg, 1.87 mmol, 0.80 Äq.) in trockenem Diethylether (6.0 ml) suspendiert. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt bevor langsam Acryloylchlorid (190  $\mu\text{l}$ , 211 mg, 2.33 mmol, 1.00 Äq.) zugetropft wurde. Der Reaktionsmischung wurde erlaubt, sich langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (0.4 ml), 15%iger Natronlauge (0.4 ml) und Wasser (0.4 ml) beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden bei 37 °C auf ein Volumen von etwa 1 ml konzentriert. Die so erhaltene Lösung des Alkohols wurde ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt.

Die beiden Rohprodukte wurden zusammen mit 4-DMAP (23.8 mg, 195  $\mu\text{mol}$ , 0.10 Äq.) in Dichlormethan (20 ml) gelöst. Anschließend wurde EDC-Hydrochlorid (374 mg, 1.95 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und die Mischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt.



Danach wurde die Reaktion mit Wasser (30 ml) beendet. Die abgetrennte organische Phase wurde mit Wasser (20 ml) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 ml) gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 20:1 Mischung von Pentan/Diethylether gereinigt. Ausbeute: Farbloses Öl (81.0 mg, 482  $\mu$ mol, 25%).

Durchführung nach Literaturvorschriften.<sup>[139,169]</sup>

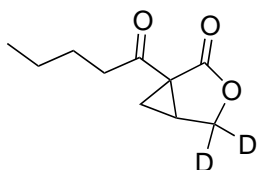
**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.92 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.37-1.50 (m, 2H), 1.51-1.63 (m, 2H), 2.34 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz), 5.28 (dd, 1H,  $J$  = 10.4, 1.3 Hz), 5.36 (dd, 1H,  $J$  = 17.2, 1.3 Hz), 5.93 (dd, 1H,  $J$  = 17.2, 10.4 Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.4, 18.3, 21.9, 29.5, 65.6 (quin,  $J$  = 23 Hz), 72.9, 89.9, 119.2, 131.2, 153.4;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 750, 1083, 1272, 1644, 1709, 2172, 2242, 2349, 2874, 2960, 3021, 3090;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 168 ( $\text{M}^+$ , 2), 139 (7), 126 (15), 109 (100), 79 (51), 43 (41).

#### 5.4.39 Synthese von 1-Pentanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on-4,4- $\text{D}_2$ (**161**)



1-Pentanoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on-4,4- $\text{D}_2$  (**161**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift für die Palladium-katalysierte Cyclisierung von Alk-2-insäuren hergestellt.

Ansatz: Hept-2-insäure-allylester-1,1- $\text{D}_2$  (**160**) (75.0 mg, 446  $\mu$ mol), Palladium-(II)-acetat (10.0 mg, 45.0  $\mu$ mol), (Diacetoxiod)benzol (287 mg, 892  $\mu$ mol), trockene Essigsäure (4.0 ml). Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 4:1 Mischung von Pentan/Diethylether zu Beginn und später einer 1:1 Mischung von Pentan/Diethylether lieferte das Produkt. Ausbeute: Gelbes Öl (47.5 mg, 257  $\mu$ mol, 58%).

**$^1\text{H}$ -NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.92 (t, 3H,  $J$  = 7.4 Hz), 1.32-1.41 (m, 3H), 153-165 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H,  $J$  = 8.1, 4.1 Hz), 2.75 (dd, 1H,  $J$  = 8.1, 5.6 Hz), 2.87 (ddd, 1H,  $J$  = 17.7, 8.5, 6.1 Hz), 3.10 (ddd, 1H,  $J$  = 17.7, 8.7, 6.2 Hz);

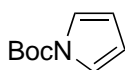
**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.9, 22.2, 23.7, 25.5, 29.4, 36.1, 41.3,

66.6 (quin,  $J = 23$  Hz), 172.8, 202.9;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 989, 1103, 1311, 1392, 1468, 1697, 1766, 2147, 2255, 3094;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 184 ( $M^+$ , 1), 169 (5), 155 (56), 142 (100), 124 (43), 123 (62), 123 (62), 84 (34), 55 (81).

#### 5.4.40 Synthese von *N*-Boc-Pyrrol (199)



Pyrrol (515  $\mu\text{l}$ , 500 mg, 7.45 mmol, 1.00 Äq.), 4-DMAP (137 mg, 1.12 mmol, 15 mol%) und Di-*tert*-butyldicarbonat (1.91 ml, 1.95 g, 8.94 mmol, 1.20 Äq.) wurden in Acetonitril (14 ml) gelöst und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (40 ml) und Ethylacetat (30 ml) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (2 x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (40 ml), über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (20:1 Pentan/Ethylacetat). Ausbeute: Farblose Flüssigkeit (1.15 g, 6.85 mmol, 92%).

Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[197]</sup>

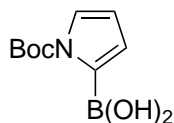
**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.59 (s, 9H), 6.21 (dd, 2H,  $J = 2.7, 2.1$  Hz), 7.23 (dd, 2H,  $J = 2.7, 2.1$  Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 28.0, 83.5, 111.8, 119.9, 148.9;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 742, 952, 1079, 1156, 1321, 1346, 1402, 1474, 1744, 2937, 2982, 3110, 3152;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 167 ( $M^+$ , 24), 111 (43), 94 (42), 67 (72), 57 (100), 41 (40).

#### 5.4.41 Synthese von *N*-Boc-Pyrrol-2-boronsäure (200)



2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (1.22 ml, 1.02 g, 7.24 mmol, 1.10 Äq.) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurde *n*-Butyllithium (1.6M in Hexan, 5.14 ml, 8.22 mmol, 1.25 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem die Reaktionsmi-

sung wieder auf -78 °C abgekühlt wurde, erfolgte die Zugabe einer Lösung von *N*-Boc-Pyrrol (**199**) (1.10 g, 6.58 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml). Nach 2 h Rühren bei -78 °C wurde Borsäuretrimethylester (2.05 g, 19.7 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion mit 0.5M Salzsäure (15 ml) angehalten wurde, wurde das Tetrahydrofuran unter vermindertem Druck entfernt und 10 ml Wasser hinzugefügt. Die Mischung wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 20 ml), die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt bis das Produkt begann auszufallen. Nach 16 h Ruhenlassen bei 4 °C wurde das feste Rohprodukt abfiltriert. Das Rohprodukt wurde aus Diethylether umkristallisiert um das Produkt zu erhalten. Ausbeute: Gelber Feststoff (721 mg, 3.42 mmol, 52%).

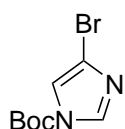
Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[198]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.62 (s, 9H), 6.26 (t, 1H, *J* = 3.2 Hz), 7.11 (dd, 1H, *J* = 3.2, 1.6 Hz), 7.40 (s<sub>br</sub>, 2H), 7.44 (dd, 1H, *J* = 3.2, 1.6 Hz);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 27.9, 85.5, 112.0, 127.0, 128.7, 152.2;

**IR** (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 748, 986, 1032, 1135, 1337, 1705, 2985, 3180, 3379.

#### 5.4.42 Synthese von *N*-Boc-4-bromimidazol (**202**)



4-Bromimidazol (500 mg, 3.40 mmol, 1.00 Äq.), 4-DMAP (62.3 mg, 510 µmol, 15 mol%) und Di-*tert*-butyldicarbonat (870 µl, 891 g, 4.08 mmol, 1.20 Äq.) wurden in Acetonitril (6.0 ml) gelöst und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zu-

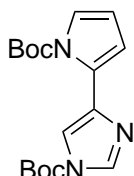
gabe von Wasser (40 ml) und Ethylacetat (30 ml) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (2 x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (40 ml), über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (20:1 Pentan/Ethylacetat). Ausbeute: Farblose Flüssigkeit (652 mg, 2.64 mmol, 78%). Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[197]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.62 (s, 9H), 7.36 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.96 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 27.8, 86.5, 116.5, 117.5, 136.6, 145.9;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 248 (5), 246 ( $\text{M}^+$ , 5), 175 (7), 173 (7), 148 (20), 146 (20), 57 (100).

#### 5.4.43 Synthese von *N*-Boc-4-(*N*-Boc-Pyrrol-2-yl)-imidazol (203)



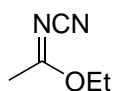
Unter Schutzgas wurden *N*-Boc-Pyrrol-2-boronsäure (**200**) (50.0 mg, 237  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.), *N*-Boc-4-bromimidazol (**202**) (58.6 mg, 237  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (27.4 mg, 23.7  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) mit entgastem Ethylenglycoldimethylether (5.0 ml) gemischt. Nach Zugabe einer Lösung von Natriumcarbonat (75.3 mg, 711  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Äq.) in entgastem Wasser (400  $\mu\text{l}$ ) wurde die Reaktionsmischung für 6 h bei 100 °C gerührt. Im Anschluss wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen (10 ml). Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (4:1 Pentan/Diethylether). Ausbeute: Farbloses Öl (7.80 mg, 23.4  $\mu\text{mol}$ , 10%).

Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[198]</sup>

**$^1\text{H}$ -NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.53 (s, 9H), 1.63 (s, 9H), 6.21 (t, 1H,  $J$  = 3.4 Hz), 6.54 (dd, 1H,  $J$  = 3.4, 1.9 Hz), 7.31 (dd, 1H,  $J$  = 3.4, 1.9 Hz), 7.59 (d, 1H,  $J$  = 1.3 Hz), 8.07 (d, 1H,  $J$  = 1.3 Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 27.6, 27.7, 83.5, 85.2, 110.4, 114.8, 115.4, 122.8, 127.2, 135.3, 135.9, 146.9, 148.8.

#### 5.4.44 Synthese von Ethyl-*N*-cyanoacetimidat (210)



Triethoxyethan (8.59 ml, 7.60 g, 46.9 mmol, 3.00 Äq.) wurde vorgelegt und mit Natriumcyanamid (1000 mg, 15.6 mmol, 1.00 Äq.) und Essigsäure (893  $\mu\text{l}$ , 938 mg, 15.6 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 8 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die erhaltene Mischung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether reextrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, bevor der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (5:1 Pentan/Ethylacetat). Ausbeute: Farbloses Öl (1.33 g, 11.8 mmol, 76%).

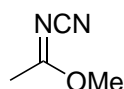
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.35 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 2.40 (s, 3H), 4.29 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.5, 20.8, 65.7, 114.0, 181.8;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 892, 1047, 1325, 1381, 1611, 2203, 2943, 2991;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 112 ( $\text{M}^+$ , 5), 85 (11), 84 (9), 70 (14), 69 (14), 67 (15), 43 (100).

#### 5.4.45 Synthese von Methyl-*N*-cyanoacetimidat (214)



Trimethoxyethan (2.98 ml, 2.82 g, 23.4 mmol, 3.00 Äq.) wurde vorgelegt und mit Natriumcyanamid (500 mg, 7.81 mmol, 1.00 Äq.) und Essigsäure (446  $\mu\text{l}$ , 469 mg, 7.81 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 8 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die erhaltene Mischung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, bevor der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (5:1 Pentan/Ethylacetat). Ausbeute: Farbloses Öl (542 mg, 5.52 mmol, 71%).

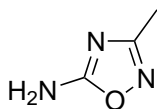
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.41 (s, 3H), 3.88 (s, 3H);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 20.5, 56.3, 113.8, 182.4;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 815, 950, 1051, 1334, 1610, 2202, 2230, 2960, 3014;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 98 ( $\text{M}^+$ , 53), 83 (7), 67 (100), 43 (87).

#### 5.4.46 Synthese von 5-Amino-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (211)



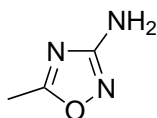
Methyl-*N*-cyanoacetimidat (**214**) (192 mg, 1.96 mmol, 1.00 Äq.) und Hydroxylaminhydrochlorid (136 mg, 1.96 mmol, 1.00 Äq.) wurden in Methanol (12 ml) gelöst. Diese Lösung wurde in einem Kühlbad auf Isopropanol und Trockeneis aus -78 °C abgekühlt und langsam mit einer Lösung von Triethylamin (273 µl, 198 mg, 1.96 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (3.0 ml) versetzt. Nach 2 h Rühren bei -78 °C wurde die Reaktionsmischung langsam innerhalb von 6 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Methanol wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Nach Zugabe von wenig Wasser wurde der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 9 eingestellt und die wässrige Phase mit Diethylether (5 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ausbeute: Farbloser Feststoff (93 mg, 939 µmol, 48%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Aceton-D<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.08 (s, 3H), 6.99 (s<sub>br</sub>, 2H);

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR (151 MHz, Aceton-D<sub>6</sub>): δ [ppm] = 11.6, 168.1, 172.9;

IR (ATR, Diamant):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1422, 1556, 1592, 1634, 3117, 3178, 3223, 3310.

#### 5.4.47 Synthese von 3-Amino-5-methyl-1,2,4-oxadiazol (212)



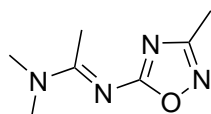
Ethyl-*N*-cyanoacetimidat (**210**) (250 mg, 2.23 mmol, 1.00 Äq.) und Hydroxylaminhydrochlorid (155 mg, 2.23 mmol, 1.00 Äq.) wurden in Methanol (13 ml) gelöst. Diese Lösung wurde auf 75 °C erhitzt und mit Triethylamin (311 µl, 226 mg, 2.23 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Methanol wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Nach Zugabe von wenig Wasser wurde der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 9 eingestellt und die wässrige Phase mit Diethylether (5 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in einer 1:1 Mischung von Diethylether und Pentan gelöst und bei -20 °C kristallisiert. Ausbeute: Farbloser Feststoff (38.4 mg,

392  $\mu\text{mol}$ , 18%), 1:1 Mischung von 3-Amino-5-methyl-1,2,4-oxadiazol (**212**) und 5-Amino-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (**211**).

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.40 (s, 3H);

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.2, 169.7, 176.1.

#### 5.4.48 Synthese von 5-(*N,N*-Dimethylacetamidin-*N'*-yl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (**215**)



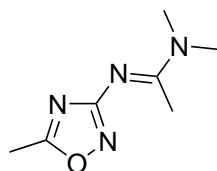
5-Amino-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (**211**) (20.1 mg, 203  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wurde zusammen mit 90%igem *N,N*-Dimethylacetamididimethylacetal (33  $\mu\text{l}$ , 27.0 mg, 203  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in ein 1.5 ml GC-Gläschen gegeben und im Heizblock für 30 min auf

60 °C erhitzt. Die erhaltene gelbe Schmelze wurde säulenchromatographisch an neutralem Aluminiumoxid gereinigt (100% Diethylether). Ausbeute: Farblose Flüssigkeit (24.0 mg, 142  $\mu\text{mol}$ , 71%)  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.28 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.19 (s, 3H);

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.3, 16.9, 38.5, 38.9, 165.3, 167.6, 175.4; IR (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 783, 1031, 1060, 1195, 1230, 1344, 1394, 1581, 2934, 2973;

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 168 ( $\text{M}^+$ , 95), 151 (11), 136 (19), 97 (45), 83 (33), 56 (71), 42 (100).

#### 5.4.49 Synthese von 3-(*N,N*-Dimethylacetamidin-*N'*-yl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol (**216**)



Eine 1:1 Mischung von 3-Amino-5-methyl-1,2,4-oxadiazol (**212**) und 5-Amino-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (**211**) (38.9 mg, 393  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wurde zusammen mit 90%igem *N,N*-Dimethylacetamididimethylacetal (64  $\mu\text{l}$ , 58.1 mg, 393  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in ein 1.5 ml GC-Gläschen gegeben und im

Heizblock für 30 min auf 60 °C erhitzt. Die erhaltene gelbe Schmelze wurde säulenchromatographisch an neutralem Aluminiumoxid gereinigt (100% Diethylether). Ausbeute: Farblose Flüssigkeit (38.0 mg, 226  $\mu\text{mol}$ , 58%), 1:1 Mischung

von 3-(*N,N*-Dimethylacetamidin-*N'*-yl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol (**216**) und 5-(*N,N*-Dimethylacetamidin-*N'*-yl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (**215**).

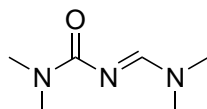
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.18 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.13 (s, 3H);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 12.6, 16.4, 37.9, 38.6, 162.9, 172.0, 175.5;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 889, 1030, 1250, 1339, 1400, 1583, 1612, 2934;

**MS (EI, 70 eV): *m/z* (%)**: 168 (M<sup>+</sup>, 31), 153 (98), 124 (29), 97 (100), 56 (65).

#### 5.4.50 Synthese von *N'*-(Dimethylcarbamoyl)-*N,N*-dimethylformimidamid (**219**)



*N,N*-Dimethylharnstoff (100 mg, 1.13 mmol, 1.00 Äq.) und Dimethylformamiddimethylacetal (135 mg, 1.13 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem Schlenkrohr 6 h bei 110 °C gerührt. Die entstandene Schmelze wurde mit siedendem Pentan (4.0 ml) extrahiert und das Pentan heiß dekantiert. Das Produkt fiel beim Auskühlen des Lösungsmittels aus. Das Lösungsmittel wurde abgenommen, um das Produkt zu erhalten. Ausbeute: Farbloses Öl (52.6 mg, 367 µmol, 32%).

Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[203]</sup>

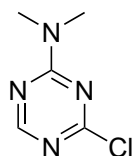
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.99 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 8.37 (s, 1H);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 34.7, 35.7, 36.8, 40.8, 159.9, 164.4;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 778, 1105, 1184, 1340, 1375, 1500, 1597, 1637, 2930;

**MS (EI, 70 eV): *m/z* (%)**: 143 (M<sup>+</sup>, 12), 99 (100), 72 (14), 44 (17), 42 (13).

#### 5.4.51 Synthese von 2-Chlor-4-(dimethylamino)-1,3,5-triazin (**221**)



2,4-Dichlor-1,3,5-triazin (100 mg, 667 µmol, 1.00 Äq.) wurde in Chloroform (3.0 ml) gelöst und mit Dimethylaminhydrochlorid (57.1 mg, 700 µmol, 1.05 Äq.) und Natriumcarbonat (74.2 mg, 700 µmol, 1.05 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ausbeute: Farbloser Feststoff (94.4 mg, 595 µmol, 89%).



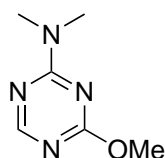
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.21 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 8.35 (s, 1H);

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 36.5, 36.8, 164.5, 168.2, 169.9;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 740, 800, 1006, 1390, 1494, 1572, 1603, 2878, 2937;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 158 ( $\text{M}^+$ , 100), 143 (81), 129 (42), 96 (12), 69 (31), 55 (43), 44 (51).

#### 5.4.52 Synthese von 4-(Dimethylamino)-2-methoxy-1,3,5-triazin (222)



2-Chlor-4-(dimethylamino)-1,3,5-triazin (**221**) (34 mg, 214  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wurde in Methanol (4.0 ml) gelöst und mit frisch aus Natrium und Methanol zubereiteter 1-molarer methanolischer Natriummethanolatlösung (236  $\mu\text{l}$ , 236  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq.) versetzt. Die

Reaktionsmischung wurde 7 h bei 75 °C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan extrahiert (2 x 2 ml), die erhaltene Lösung filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ausbeute: Gelber Feststoff (25.5 mg, 165  $\mu\text{mol}$ , 77%).

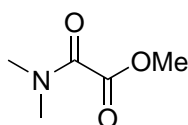
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.18 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 8.34 (s, 1H));

**$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 36.2, 36.6, 54.2, 165.8, 166.9, 170.2;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 813, 1017, 1311, 1394, 1474, 1527, 1592, 2873, 2958, 2990;

**MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)**: 154 ( $\text{M}^+$ , 100), 139 (42), 125 (32), 96 (30), 69 (36), 44 (53).

#### 5.4.53 Synthese von 2-(Dimethylamino)-2-oxoessigsäuremethylester (224)



Unter Schutzgas wurde Dimethylaminhydrochlorid (285 mg, 3.50 mmol, 1.00 Äq.) in Chloroform (40 ml) suspendiert. Unter Kühlung auf 0 °C wurde langsam Oxalylchlorid (600  $\mu\text{l}$ , 888 mg, 7.00 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde die Re-

aktionsmischung für 8 h auf 65 °C erhitzt und weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Hinzufügen von Methanol (5.00 ml, 3.96 g, 124 mmol, 35.3 Äq.) wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Wasser (10 ml) zugegeben, die organischen Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (1:1 Pentan/Ethylacetat). Ausbeute: Farbloses Öl (327 mg, 2.49 mmol, 71%).

Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[205]</sup>

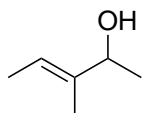
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.00 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.88 (s, 3H);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 34.1, 37.1, 52.5, 161.4, 163.2;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 824, 982, 1124, 1247, 1417, 1455, 1517, 1662, 1741, 2962, 3018;

**MS (EI, 70 eV): *m/z* (%)**: 131 (M<sup>+</sup>, 20), 72 (100), 56 (6), 42 (13).

#### 5.4.54 Synthese von 3-Methylpent-3-en-2-ol (227)



3-Methylpent-3-en-2-on (4.00 g, 40.8 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Wasser (25 ml) suspendiert und portionsweise mit Natriumborhydrid (3.08 g, 81.5 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 16 h wurde die Reaktion mit

gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 30 ml) und die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (>800 mbar, 40 °C) entfernt. Letzte Reste des Lösungsmittels wurden durch offenes Stehenlassen des Kolbens im Abzug abgedampft. Ausbeute: Farbloses Öl (4.06 g, 40.4 mmol, 99%).

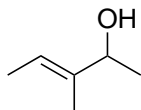
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.24 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz), 1.56-1.69 (m, 7H), 4.20 (q, 1H, *J* = 6.3 Hz), 5.48 (m, 1H);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 11.0, 12.9, 21.5, 73.3, 119.1, 139.2;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 829, 885, 1083, 1316, 1366, 1379, 1445, 1674, 2863, 2974, 3298;

**MS (EI, 70 eV): *m/z* (%)**: 100 ([M-H]<sup>+</sup>, 31), 85 (100), 67 (31), 57 (29), 43 (54).

### 5.4.55 Synthese von (*R*)- und (*S*)-3-Methylpent-3-en-2-ol (*R*)-(227) und (*S*)-(227)



Racemisches 3-Methylpent-3-en-2-ol (**227**) (2.20 g, 22.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem Diethylether (66 ml) gelöst und mit rekombinanter Lipase aus *A. niger* (660 mg) und Vinylacetat (1.89 g, 21.9 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei 800 mbar vorsichtig entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Zuerst 20:1 Pentan/Diethylether, dann 10:1 Pentan/Diethylether, schließlich 5:1 Pentan/Diethylether). Ausbeute (*S*)-4-Methylpentan-2-ol: Farblose Flüssigkeit (877 mg, 8.76 mmol, 40%, 97%ee).

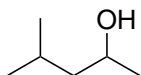
$[\alpha]_D^{20} = -11.7$  (c 1.28,  $\text{CHCl}_3$ , 97%ee).

Das ebenfalls abgetrennte, (*R*)-konfigurierte Acetat wurde mit 50 ml 2N Natronlauge versetzt und kräftig für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 30 ml), die vereinigten organischen Phasen getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel vorsichtig bei 800 mbar entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Zuerst 5:1 Pentan/Diethylether, dann 1:1 Pentan/Diethylether). Ausbeute (*R*)-3-Methylpent-3-en-2-ol: Farblose Flüssigkeit (767 mg, 7.66 mmol, 35%, 96%ee).

$[\alpha]_D^{20} = +11.9$  (c 1.21,  $\text{CHCl}_3$ , 96%ee).

Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[208]</sup>

### 5.4.56 Synthese von 4-Methylpentan-2-ol (229)



4-Methylpentan-2-on (4.00 g, 39.9 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Wasser (25 ml) suspendiert und portionsweise mit Natriumborhydrid (3.02 g, 79.9 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 16 h wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 30 ml) und die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (>800 mbar, 40 °C) entfernt. Letzte Reste des Lösungsmittels wurden

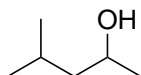
durch offenes Stehenlassen des Kolbens im Abzug abgedampft. Ausbeute: Farbloses Öl (3.82 g, 37.4 mmol, 94%).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.92 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz), 1.19 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz), 1.25 (m, 1H), 1.33-1.48 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 3.89 (m, 1H);

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 22.3, 23.2, 24.0, 24.8, 48.6, 66.2;

**IR** (Festphase):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 829, 926, 1017, 1060, 1155, 1369, 1471, 2871, 2919, 2961, 3287.

#### 5.4.57 Synthese von (*R*)- und (*S*)-4-Methylpentan-2-ol (*R*)-(229) und (*S*)-(229)



Racemisches 4-Methylpentan-2-ol (**229**) (2.20 g, 21.5 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem Diethylether (66 ml) gelöst und mit rekombinanter Lipase aus *A. niger* (660 mg) und Vinylacetat

(1.89 g, 21.9 mmol, 1.02 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei 800 mbar vorsichtig entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Zuerst 20:1 Pentan/Diethylether, dann 10:1 Pentan/Diethylether, schließlich 5:1 Pentan/Diethylether). Ausbeute (*S*)-4-Methylpentan-2-ol: Farblose Flüssigkeit (955 mg, 9.35 mmol, 43%, 99%ee).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.6$  (c 1.19, CHCl<sub>3</sub>, 99%ee).

Das ebenfalls abgetrennte, (*R*)-konfigurierte Acetat wurde mit 50 ml 2N Natronlauge versetzt und kräftig für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 30 ml), die vereinigten organischen Phasen getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel vorsichtig bei 800 mbar entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Zuerst 5:1 Pentan/Diethylether, dann 1:1 Pentan/Diethylether). Ausbeute (*R*)-4-Methylpentan-2-ol: Farblose Flüssigkeit (673 mg, 6.59 mmol, 31%, 96%ee).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.7$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 96%ee).

Durchführung nach einer Literaturvorschrift.<sup>[208]</sup>

## 6 Literatur

- [1] S. Schulz, J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 814–842.
- [2] B. Piechulla, M. C. Lemfack, M. Kai, *Plant Cell Environ.* **2017**, *40*, 2042–2067.
- [3] S. Werner, A. Polle, N. Brinkmann, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *100*, 8651–8665.
- [4] J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 310–328.
- [5] H. Bouwmeester, R. C. Schuurink, P. M. Bleeker, F. Schiestl, *Plant. J.* **2019**, *100*, 892–907.
- [6] I. T. Baldwin, *Curr. Biol.* **2010**, *20*, R392–R397.
- [7] J. G. Millar, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *240*, 37–84.
- [8] E. D. Morgan, *Physiol. Entomol.* **2009**, *34*, 1–17.
- [9] S. Westhoff, G. P. van Wezel, D. E. Rozen, *Curr. Opin. Microbiol.* **2017**, *36*, 95–101.
- [10] C. A. Citron, J. Gleitzmann, G. Laurenzano, R. Pukall, J. S. Dickschat, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 202–214.
- [11] Z. Zhang, J. Pawliszyn, *Anal. Chem.* **1993**, *65*, 1843–1852.
- [12] R. Romoli, M. C. Papaleo, D. de Pascale, M. L. Tutino, L. Michaud, A. Logiudice, R. Fani, G. Bartolucci, *J. Mass Spectrom.* **2011**, *46*, 1051–1059.
- [13] K. Grob, F. Zürcher, *J. Chromatogr.* **1976**, *117*, 285–294.
- [14] P. Garbeva, C. A. Hordijk, S. Gerards, W. de Boer, *FEMS Microbiol. Ecol.* **2014**, *87*, 639–649.
- [15] R. Schmidt, D. W. Etalo, V. de Jager, S. Gerards, H. Zweers, W. de Boer, P. Garbeva, *Front. Microbiol.* **2015**, *6*, 1495.

- [16] M. C. Bletz, B. Bunk, C. Spröer, P. Biwer, S. Reiter, F. C. E. Rabemanjara, S. Schulz, J. Overmann, M. Vences, *PloS one* **2019**, *14*, e0223747.
- [17] Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, Y. Hitora, K. Takada, S. Matsunaga, K. Rissanen, M. Fujita, *Nature* **2013**, *495*, 461–466.
- [18] P. J. Linstrom, *NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database 69*, National Institute of Standards and Technology.
- [19] P. Jackson, G. Dent, D. Carter, D. J. Schofield, J. M. Chalmers, T. Visser, M. Vredenburg, *J. High Resol. Chromatogr.* **1993**, *16*, 515–521.
- [20] K. L. Norton, P. R. Griffiths, *J. Chrom. A* **1995**, *703*, 383–392.
- [21] G. T. Reedy, P. T. Cunningham, *Anal. Chem.* **1979**, *51*, 1535–1540.
- [22] G. T. Reedy, D. G. Ettinger, J. F. Schneider, S. Bourne, *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 1602–1609.
- [23] A. M. Haefner, K. L. Norton, P. R. Griffiths, S. Bourne, R. Curbelo, *Anal. Chem.* **1988**, *60*, 2441–2444.
- [24] S. Bourne, A. M. Haefner, K. L. Norton, P. R. Griffiths, *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 2448–2452.
- [25] T. Visser, *Trends Anal. Chem.* **2002**, *21*, 627–636.
- [26] J. Auger, S. Ferary, *J. Chromatogr. A* **1994**, *683*, 87–94.
- [27] E. Sémon, S. Ferary, J. Auger, J. L. L. Quéré, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1998**, *75*, 101–105.
- [28] C. F. Fávaro, T. B. Santos, P. H. G. Zarbin, *J. Chem. Ecol.* **2012**, *38*, 1124–1132.
- [29] A. C. Reis, P. L. S. Neta, J. P. Jordão, J. I. L. Moura, D. M. Vidal, P. H. G. Zarbin, C. F. Fávaro, *J. Chem. Ecol.* **2018**, *44*, 463–470.
- [30] D. M. Vidal, C. F. Fávaro, M. M. Guimarães, P. H. G. Zarbin, *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 1506–1511.
- [31] H. Shibasaki, M. Yamamoto, Q. Yan, H. Naka, T. Suzuki, T. Ando, *J. Chem. Ecol.* **2013**, *39*, 350–357.
- [32] Y. Muraki, R. Yamakawa, M. Yamamoto, H. Naka, A. Honma, J. Mappes, K. Suisto, T. Ando, *Am. J. Anal. Chem.* **2017**, *8*, 645–656.

- 
- [33] T. Ando, H. Ohsawa, T. Ueno, H. Kishi, Y. Okamura, S. Hashimoto, *J. Chem. Ecol.* **1993**, *19*, 787–798.
- [34] M. Yamamoto, R. Yamakawa, T. Oga, Y. Takei, M. Kinjo, T. Ando, *J. Chem. Ecol.* **2008**, *34*, 1057–1064.
- [35] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864–B871.
- [36] W. Kohn, L. Sham, *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–A1138.
- [37] A. J. Cohen, P. Mori-Sanchez, W. Yang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 289–320.
- [38] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 18A301.
- [39] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry*, John Wiley and Sons LTD, West Sussex, 2. Auflage, 2004, S. 254–256.
- [40] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry*, John Wiley and Sons LTD, West Sussex, 2. Auflage, 2004, S. 258–268.
- [41] D. M. Ceperley, B. J. Alder, *Phys. Rev. Lett.* **1980**, *45*, 566–569.
- [42] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1986**, *84*, 4524–4529.
- [43] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1988**, *88*, 1053–1062.
- [44] J. P. Perdew, K. Burke, M. Enzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865–3868.
- [45] H. L. Schmider, A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 9624–9631.
- [46] M. Bienati, C. Adamo, V. Barone, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *311*, 69–76.
- [47] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B* **1992**, *45*, 13244–13249.
- [48] C. Lee, W. Yang, G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [49] S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 034108.
- [50] T. Schwabe, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 4398–4401.
- [51] T. Schwabe, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 3397–3406.
- [52] É. Brémond, J. C. Sancho-García, Á. J. Pérez-Jiménez, C. Adamo, *J. Chem. Phys.* **2014**, *141*, 031101.
- [53] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1992**, *98*, 5648–5652.
- [54] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 1372–1377.

- [55] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
- [56] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- [57] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1023.
- [58] R. A. Kendall, T. H. Dunning, R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6806.
- [59] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.
- [60] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 664–675.
- [61] M. W. Wong, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *256*, 391–399.
- [62] G. K. Pierens, *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 1388–1394.
- [63] E. Toomsalu, P. Burk, *J. Mol. Model.* **2015**, *21*, 244.
- [64] J. M. Batista, E. W. Blanch, V. da Silva Bolzani, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1280–1302.
- [65] G. Mazzeo, A. Cimmino, M. Masi, G. Longhi, L. Maddau, M. Memo, A. Evidente, S. Abbate, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2406–2415.
- [66] F. J. Devlin, P. J. Stephens, C. Österle, K. B. Wiberg, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8090–8096.
- [67] S. Bell, G. A. Guirgis, Y. Li, J. R. Durig, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 5987–5996.
- [68] G. Pescitelli, T. Bruhn, *Chirality* **2016**, *28*, 466–474.
- [69] L. G. Felipe, J. M. Batista, D. C. Baldoqui, I. R. Nascimento, M. J. Kato, Y. He, L. A. Nafie, M. Furlan, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4208–4214.
- [70] T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490–519.
- [71] S. R. Wilson, W. Cui, J. W. Moskowitz, K. E. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4373–4376.
- [72] Wavefunctions Inc., Irvine, USA, **2020**, [downloads.wavefun.com/FAQ/Conformational\\_Searching.html](https://downloads.wavefun.com/FAQ/Conformational_Searching.html).
- [73] I. Kollosvary, W. C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5011–5019.



- [74] Schrödinger Release 2018–1: *MacroModel*, Schrödinger, LLC, New York, USA, **2018**.
- [75] S. Grimme, C. Bannwarth, P. Shushkov, *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13*, 1989–2009.
- [76] K. K. Irikura, R. D. Johnson III, R. N. Kacker, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 8430–8437.
- [77] P. Sinha, S. E. Boesch, C. Gu, R. A. Wheeler, A. K. Wilson, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9213–9217.
- [78] G. Rauhut, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4167–4172.
- [79] J. Grunenberg, H. Hopf, M. Bahadir, A. Pieper, R. Vogt, H. Wichmann, *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *366*, 1–8.
- [80] C. D. Zeinalipour-Yazdi, C. R. A. Catlow, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 22331–22343.
- [81] S. Y. Lee, B. H. Boo, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 8782–8785.
- [82] X. Zhou, R. Liu, *Spectrochim. Acta A* **1997**, *53*, 259–269.
- [83] A. Piovano, M. D’Amore, K. S. Thushara, E. Groppo, *J. Phys. Chem.* **2018**, *122*, 5615–5626.
- [84] J. Guo, K. D. Hammond, *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 11345–11354.
- [85] J. Zhen, A. Candian, P. Castellanos, J. Bouwman, H. Linnartz, A. G. G. M. Tielens, *Astrophys. J.* **2018**, *854*, 27.
- [86] T. Sato, H. Nakai, *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*, 224104.
- [87] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1463–1473.
- [88] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [89] S. Mietuš, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117–129.
- [90] S. Mietuš, J. Tomasi, *Chem. Phys.* **1982**, *65*, 239–245.
- [91] J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, I. Tuñon, *J. Comput. Chem.* **1994**, *15*, 1127–1138.
- [92] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.
- [93] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.

- [94] E. Oldfield, F.-Y. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1124–1137.
- [95] J. Degenhardt, T. G. Köllner, J. Gershenzon, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1621–1637.
- [96] J. Gershenzon, N. Dudareva, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 408–414.
- [97] R. Kramer, W.-F. Abraham, *Phytochem. Rev.* **2012**, *11*, 15–37.
- [98] F. A. Ditengou, A. Müller, M. Rosenkranz, J. Felten, H. Lasok, M. M. van Doorn, V. Leguè, K. Palme, J.-P. Schnitzler, A. Polle, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6279.
- [99] J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 87–110.
- [100] Y. Yamada, T. Kuzuyama, M. Komatsu, K. Shin-ya, S. Omura, D. E. Cane, H. Ikeda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2015**, *112*, 857–862.
- [101] D. E. Cane, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1089–1103.
- [102] Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. J. Maimone, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11753–11795.
- [103] F. Le Bideau, M. Kousara, L. C. L. Wei, F. Dumas, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 6110–6159.
- [104] J. Rinkel, S. T. Steiner, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9230–9233.
- [105] E. L. Sibert, *J. Chem. Phys.* **2019**, *150*, 090901.
- [106] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry*, John Wiley and Sons LTD, West Sussex, 2. Auflage, 2004, S. 339.
- [107] A. J. Sadlej, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 1995–2016.
- [108] M. D. Halls, J. Velkowsky, H. B. Schlegel, *Theor. Chem. Acc.* **2001**, *105*, 413–421.
- [109] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*, John Wiley and Sons LTD, West Sussex, 3. Auflage, 2001, S. 243–244.
- [110] M. Menke, unveröffentlichte Ergebnisse, **2019**, Braunschweig, Deutschland.
- [111] E. J. Horn, B. R. Rosen, Y. Chen, J. Tang, K. Chen, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nature* **2016**, *533*, 77–81.

- [112] A. Ladwig, unveröffentlichte Ergebnisse, **2019**, Braunschweig, Deutschland.
- [113] IKA–Werke GmbH & CO. KG, Staufen, Deutschland, **2020**, <https://www.ika.com/de/Produkte-Lab-Eq/Electrochemistry-Kit-csp-516/ElectraSyn-20-Package-cpdt-20008980/>.
- [114] R. P. Bell, *Proc. R. Soc. Lond.* **1936**, 154, 414–429.
- [115] M. G. Evans, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1938**, 34, 11–24.
- [116] J. M. Anglada, E. Besalu, J. M. Bofill, R. Crehuet, *J. Comput. Chem.* **1999**, 20, 1112–1129.
- [117] R. J. Bartlett, G. D. Purvis, *Int. J. Quantum Chem.* **1978**, 14, 561–581.
- [118] G. D. Purvis, R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.* **1982**, 76, 1910–1918.
- [119] G. E. Scuseria, C. L. Janssen, H. F. Schaefer, *J. Chem. Phys.* **1988**, 89, 7382–7387.
- [120] G. Markopoulos, J. Grunenberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10648–10651.
- [121] P. R. Jensen, B. S. Moore, W. Fenical, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 738–751.
- [122] N. Millán-Aguinaga, K. L. Chavarriaral, J. A. Ugalde, A.-C. Letzel, G. W. Rouse, P. R. Jensen, *Sci. Rep.* **2017**, 7, 1–11.
- [123] R. H. Feling, G. O. Buchanan, T. J. Mincer, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 355–357.
- [124] T. A. M. Gulder, B. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 122, 9534–9556.
- [125] C. J. Schulze, G. Navarro, D. Ebert, J. DeRisi, R. G. Linington, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1312–1320.
- [126] U. Groenhagen, A. L. L. De Oliveira, E. Fielding, B. S. Moore, S. Schulz, *ChemBioChem* **2016**, 17, 1978–1985.
- [127] U. Groenhagen, *Identifizierung Biosynthese und Funktion bakterieller Duftstoffe* **2015**, Doktorarbeit, TU Braunschweig, Braunschweig, Deutschland.
- [128] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*, John Wiley and Sons LTD, West Sussex, 3. Auflage, 2001, S. 132–142.
- [129] D. M. Bishop, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 3179–3184.

- [130] S. D. Fried, S. G. Boxer, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 998–1006.
- [131] S. H. Schneider, H. T. Kratochvil, M. T. Zanni, S. G. Boxer, *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 2331–2338.
- [132] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*, John Wiley and Sons LTD, West Sussex, 3. Auflage, 2001, S. 117.
- [133] Thermo Scientific™ GRAMS/AI™ Spectroscopy–Software version 9.2, Teil der *GRAMS Spectroscopy Software Suite*, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, USA, **2014**.
- [134] X. Tong, M. Beller, M. K. Tse, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4906–4907.
- [135] L. L. Welbes, T. W. Lyons, K. A. Cychosz, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5836–5837.
- [136] P. E. Sonnett, *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 21–26.
- [137] W. N. Smith, O. F. Beumel, *Synthesis* **1974**, 441–442.
- [138] D. A. Rooke, E. M. Ferreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3225–3230.
- [139] X. Fang, C. Li, X. Tong, *Chem. Commun.* **2009**, 5311–5313.
- [140] T. Tsujihara, K. Takenaka, K. Onitsuka, M. Hatanaka, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *9*, 3452–3453.
- [141] S. Takizawa, J. Yogo, T. Tsujihara, K. Onitsuka, H. Sasai, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 495–498.
- [142] M. Honma, T. Sawada, Y. Fujisawa, M. Utsugi, H. Watanabe, A. Umino, T. Matsumara, T. Hagihara, M. Takano, M. Nakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2860–2861.
- [143] H. Takeda, M. Honma, R. Ida, T. Sawada, M. Nakada, *Synlett* **2007**, 579–582.
- [144] Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087–2088.
- [145] L. Li, L. Ma, X. Wang, J. Liu, *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, *50*, 164–168.
- [146] J. S. Baum, D. A. Shook, H. M. L. Davies, H. D. Smith, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709–1716.
- [147] J. M. Fraile, J. I. Garcia, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616–7625.

- [148] M. Oikawa, K. Suzuki, M. Okunishi, T. Tsuji, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284–1298.
- [149] M. N. de Oliveira, J. Fournier, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 14–17.
- [150] T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51–57.
- [151] T. Sawada, M. Nakada, *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 350–356.
- [152] C. Zhu, G. Xu, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11867–11871.
- [153] S. Klimczyk, A. Misale, X. Huang, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10365–10369.
- [154] H. Okamura, T. Fujioka, N. Mori, T. Taniguchi, K. Monde, H. Watanabe, H. Takikawa, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 150917.
- [155] H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886–10894.
- [156] R. Rios, H. Sunden, J. Vesely, G.-L. Zhao, P. Dziedzic, A. Cordova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028–1032.
- [157] I. Ibrahim, G.-L. Zhao, R. Rios, J. Vesely, H. Sunden, P. Dziedzic, A. Cordova, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7867–7879.
- [158] N. De Kimpe, W. De Cock, N. Schamp, *Synthesis* **1987**, *2*, 188–190.
- [159] A. S. Khokhlov, L. N. Anisova, I. I. Tovarova, E. M. Kleiner, I. V. Kovalenko, O. I. Krasilnikova, E. Y. Kornitskaya, S. A. Pliner, *Z. Allgem. Mikrobiol.* **1973**, *13*, 647–655.
- [160] S. Horinouchi, T. Beppu, *Mol. Microbiol.* **1994**, *12*, 859–864.
- [161] S.-U. Choi, C.-K. Lee, Y.-I. Hwang, H. Kinoshita, *Arch. Microbiol.* **2003**, *180*, 303–307.
- [162] S. Horinouchi, T. Beppu, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B.* **2007**, *83*, 277–295.
- [163] G. C. A. Amos, R. N. Tuttle, A.-C. Letzel, M. C. Kim, Y. Kudo, W. Fenical, B. S. Moore, P. R. Jensen, *PNAS* **2017**, *114*, 11121–11130.
- [164] C. Schlawis, T. Harig, S. Ehlers, D. G. Guillen-Matus, K. E. Creamer, P. R. Jensen, S. Schulz, *ChemBioChem* **2020**, in press, doi: 10.1002/cbic.201900764.

- [165] L. A. Maldonado, W. Fenical, P. R. Jensen, C. A. Kauffman, T. J. Mincer, A. C. Ward, A. T. Bull, M. Goodfellow, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **2005**, *55*, 1759–1766.
- [166] P. R. Jensen, C. Mafnas, *Environ. Microbiol.* **2006**, *8*, 1881–1888.
- [167] O. V. Efremenkova, *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2016**, *42*, 457–472.
- [168] S. Ziegler, V. Pries, C. Hedberg, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2744–2792.
- [169] B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343–18357.
- [170] C. Schlawis, S. Kern, Y. Kudo, J. Grunenberg, B. S. Moore, S. Schulz, *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 15137–15141.
- [171] P. N. Solis, C. W. Wright, M. M. Anderson, M. P. Gupta, J. D. Phillipson, *Planta Medica* **1993**, *59*, 250–252.
- [172] S. Jantová, L. Cipák, M. Cernáková, D. Kostálová, *J. Pharm. Pharmacol.* **2003**, *55*, 1143–1149.
- [173] N. A. Swain, R. C. D. Brown, G. Bruton, *Chem. Commun.* **2002**, 2042–2043.
- [174] P. S. Skerry, N. A. Swain, D. C. Harrowven, D. Smyth, G. Bruton, R. C. D. Brown, *Chem. Commun.* **2004**, 1772–1773.
- [175] R. M. Merrill, K. K. Dasmahapatra, J. W. Davey, D. D. Dell’Aglia, J. J. Hanly, B. Huber, C. D. Kiggins, M. Joron, K. M. Kozak, V. Llaurens, S. H. Martin, S. H. Montgomery, J. Morris, N. J. Nadeau, A. L. Pinharanda, N. Rosser, M. J. Thompson, S. Vanjari, R. W. R. Wallbank, Q. Yu, *J. Evol. Biol.* **2015**, *28*, 1417–1438.
- [176] H. W. Bates, *Trans. Linn. Soc. Lond.* **1862**, *23*, 495–566.
- [177] K. Darragh, S. Vanjari, F. Mann, M. F. Gonzalez-Rojas, C. R. Morrison, C. Salazar, C. Pardo-Diaz, R. M. Merrill, W. O. McMillan, S. Schulz, C. D. Jiggins, *Peer. J.* **2017**, *5*, e3953.
- [178] S. Schulz, C. Estrada, S. Yildizhan, M. Boppré, L. E. Gilbert, *J. Chem. Ecol.* **2008**, *34*, 82–93.
- [179] S. Schulz, S. Yildizhan, K. Stritzke, C. Estrada, L. E. Gilbert, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3434–3441.

- [180] S. Schulz, G. Beccaloni, R. Nishida, Y. Roisin, R. I. Vane-Wright, J. N. McNeil, *Z. Naturforsch. C* **1998**, 53, 107–116.
- [181] F. Mann, *Die Diversität von Pheromonen in Schmetterlingen der Familie Nymphalidae* **2016**, Doktorarbeit, TU Braunschweig, Braunschweig, Deutschland.
- [182] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*, John Wiley and Sons LTD, West Sussex, 3. Auflage, 2001, S. 68–74.
- [183] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*, John Wiley and Sons LTD, West Sussex, 3. Auflage, 2001, S. 181–185.
- [184] G. Cahiez, V. Habiak, C. Duplais, A. Moyeux, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4364–4366.
- [185] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*, John Wiley and Sons LTD, West Sussex, 3. Auflage, 2001, S. 157–162.
- [186] F. W. MacLafferty, *Interpretation von Massenspektren*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, 1. Auflage, 1995, S. 270–271.
- [187] P. E. Bellinger, K. A. Christiansen, F. Janssens, *Checklist of the collembola of the world 1996-2018*, <http://www.collembola.org>, **2018**.
- [188] P. Greenslade, J. Ireson, D. Skarżyński, *Austral Entomol.* **2014**, 53, 53–74.
- [189] J. Mertens, R. Bourgoignie, *Behav. Ecol. Sociobiol.* **1977**, 2, 41–48.
- [190] E. S. Waldorf, *Environ. Entomol.* **1974**, 3, 916–918.
- [191] C. Messer, J. Walther, K. Dettner, S. Schulz, *Pedobiologia* **2000**, 44, 210–220.
- [192] C. Bitzer, G. Brasse, K. Dettner, S. Schulz, **2004**, 30, 1591–1602.
- [193] K. Dettner, A. Scheuerlein, P. Fabian, S. Schulz, W. Francke, *J. Chem. Ecol.* **1996**, 22, 1051–1074.
- [194] J. E. Bello, P. Stamm, H. P. Leinaas, S. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2158–2162.
- [195] D. W. M. Anderson, J. L. Duncan, F. J. C. Rosotti, *J. Chem. Soc.* **1961**, 2165–2171.
- [196] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*, John Wiley and Sons LTD, West Sussex, 3. Auflage, 2001, S. 188.

- [197] S. J. Mishra, S. Ghosh, A. R. Stothert, C. A. Dickey, B. S. J. Blagg, *ACS Chem. Biol.* **2017**, *12*, 244–253.
- [198] M. Pawlicki, K. Hurej, L. Szterenber, L. Latos-Grazynski, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3036–3040.
- [199] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*, John Wiley and Sons LTD, West Sussex, 3. Auflage, 2001, S. 78–79.
- [200] J. Che, M. S. Raghavendra, Y. Lam, *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 378–384.
- [201] Y. Tang, C. He, G. H. Imler, D. A. Parrish, J. M. Shreeve, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 16401–16407.
- [202] J. Oszczapowicz, E. Raczynska, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1984**, *11*, 1643–1646.
- [203] W. Kantlehner, I. C. Ivanov, I. Tiritiris, *Z. Naturforsch.* **2012**, *67b*, 331–336.
- [204] S. N. Khattab, S. E. A. Naim, M. El-Sayed, A. A. E. Bardan, A. O. Elzoghby, A. A. Bekhit, A. El-Faham, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 9565–9578.
- [205] N. Duquet, P. Marchand, A. Harisson-Marchand, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5397–5409.
- [206] C. A. Gadhi, M. Weber, F. Mory, A. Benharref, C. Lion, M. Jana, A. Lozniewski, *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *67*, 87–92.
- [207] C. A. Gadhi, A. Benharref, M. Jana, A. M. Basile, N. Contet-Audonneau, B. Fortier, *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 79–81.
- [208] D. M. Vidal, M. A. B. Moreira, M. D. A. Coracini, P. H. G. Zarbin, *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 776.
- [209] G. Barker, D. G. Johnson, P. C. Young, S. A. Macgregor, A.-L. Lee, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13748–13757.
- [210] K. Nishide, Y. Shigeta, K. Obata, M. Node, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13103–13104.
- [211] T. Harig, C. Schlawis, L. Ziesche, M. Pohlner, B. Engelen, S. Schulz, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 3289–3295.
- [212] T. Harig, unveröffentlichte Ergebnisse, **2019**, Braunschweig, Deutschland.



- [213] D. Koteska, unveröffentlichte Ergebnisse, **2020**, Braunschweig, Deutschland.
- [214] T. Bruhn, A. Schaumlöffel, Y. Hemberger, G. Pecitelli, *SpecDis* version 1.70.1, Berlin, Deutschland, **2017**, <https://specdis-software.jimdo.com>.
- [215] M. Meyer, T. Weigelt, *Anal. Chim. Acta* **1992**, 265, 183–190.
- [216] K. Varmuza, P. N. Penchev, H. Scsibraný, *Vib. Spectrosc.* **1999**, 19, 407–412.
- [217] P. N. Penchev, K. Varmuza, *Computers and Chemistry* **2001**, 25, 231–237.
- [218] T. Blaffert, *Anal. Chim. Acta* **1984**, 161, 135–148.
- [219] T. Blaffert, *Anal. Chim. Acta* **1992**, 265, 243–257.
- [220] T. Blaffert, *Anal. Chim. Acta* **1986**, 191, 161–168.
- [221] C. A. Bauer, S. Grimme, *J. Phys. Chem. A* **2016**, 120, 3755–3766.
- [222] V. Ásgeirsson, C. A. Bauer, S. Grimme, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 4879–4895.
- [223] J. Koopman, S. Grimme, *ACS Omega* **2019**, 4, 15120–15133.
- [224] *Spartan08*, Y. Shao, L. F. Molnar, Y. Jung, J. Kussmann, C. Ochsenfeld, S. T. Brown, A. T. B. Gilbert, L. V. Slipchenko, S. V. Levchenko, D. P. O'Neill, R. A. DiStasio, R. C. Lochan, T. Wang, G. J. O. Beran, N. A. Besley, J. M. Herbert, C. Y. Lin, T. Van Voorhis, S. H. Chien, A. Sodt, R. P. Steele, V. A. Rassolov, P. E. Maslen, P. P. Korambath, R. D. Adamson, B. Austin, J. Baker, E. F. C. Byrd, H. Dachsel, R. J. Doerksen, A. Dreuw, B. D. Dunietz, A. D. Dutoi, T. R. Furlani, S. R. Gwaltney, A. Heyden, S. Hirata, C.-P. Hsu, G. Kedziora, R. Z. Khalliulin, P. Klunzinger, A. M. Lee, M. S. Lee, W. Z. Liang, I. Lotan, N. Nair, B. Peters, E. I. Proynov, P. A. Pieniazek, Y. M. Rhee, J. Ritchie, E. Rosta, C. D. Sherrill, A. C. Simmonett, J. E. Subotnik, H. L. Woodcock, W. Zhang, A. T. Bell, A. K. Chakraborty, D. M. Chipman, F. J. Keil, A. Warshel, W. J. Hehre, H. F. Schaefer, J. Kong, A. I. Krylov, P. M. W. Gill, M. H. Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 3172–3191.
- [225] *Gaussian 09*, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T.

- Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, J. B. V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian*, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [226] K. Brandhorst, *Compliance* version 3.0.2, Braunschweig, Deutschland, **2019**, <http://www.oc.tu-bs.de/Grunenberg/compliance.html>.
- [227] K. Brandhorst, J. Grunenberg, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1558–1567.
- [228] K. Brandhorst, J. Grunenberg, *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 184101.
- [229] Thermo Scientific™ *Spectral ID* Version 9.2, Teil der *GRAMS Spectroscopy Software Suite*, Thermo Fisher Scientific Inc, **2014**.
- [230] *GRAMS Convert* Version 9.2, Teil der *GRAMS Spectroscopy Software Suite*, Thermo Fisher Scientific Inc, **2014**.
- [231] Thermo Scientific GRAMS Suite Help, Kapitel *Correlation Algorithm* und Kapitel *First Derivative Correlation Algorithm*, Teil der *GRAMS Spectroscopy Software Suite*, Thermo Fisher Scientific Inc, **2014**.

# 7 Anhang

## 7.0.1 Ergänzende Informationen zu Abschnitt 3.3.2

Der verwendete Korrelationsalgorithmus ist Teil des Programms *Spectral ID* v9.2<sup>[229]</sup> aus dem *GRAMS*-Programmpaket.<sup>[133]</sup> Die Simulationen wurden mit *GRAMS Convert* importiert.<sup>[230]</sup> In diesem Algorithmus wird nach einer Mittelwertzentrierung das Skalarprodukt der Vektoren berechnet.<sup>[231]</sup>

$$HQI = 1 - \frac{(Lib_m \cdot Unkn_m)^2}{(Lib_m)^2(Unkn_m)^2}$$

Die benötigten Vektoren werden aus der ersten Ableitung der Originaldaten erhalten.<sup>[231]</sup>

$$Lib_m = Lib - \frac{\sum_{i=1}^n (Lib_i - Lib_{i-1})}{n}$$

$$Unkn_m = Unkn - \frac{\sum_{i=1}^n (Unkn_i - Unkn_{i-1})}{n}$$

Mit

$$Unkn_1 = Unkn_0$$

und

$$Lib_1 = Lib_0$$

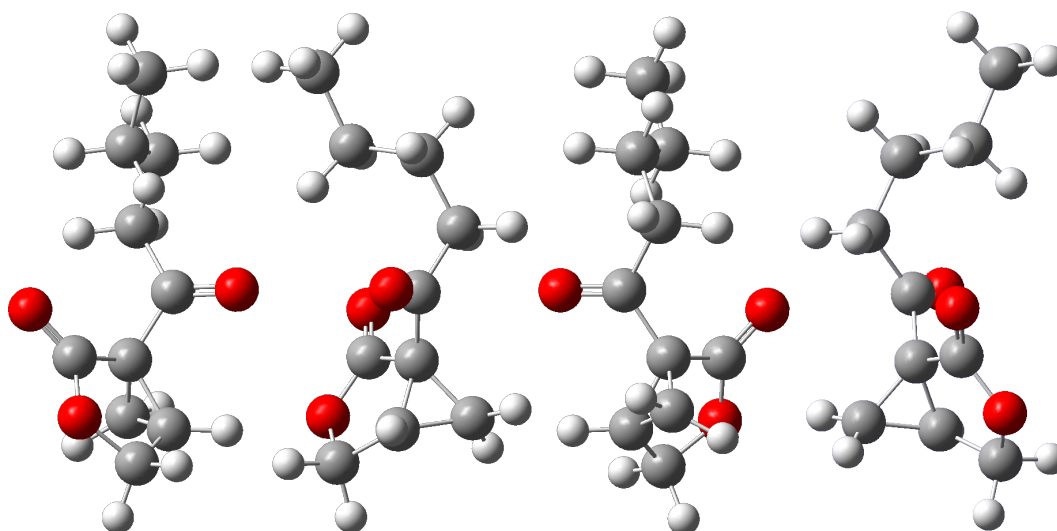


Abbildung 7.1: Abbildung des stabilsten Konformers von Struktur **78** aus Abschnitt 3.3.2 nach MMFF94-Optimierung.

## 7.0.2 Ergänzende Informationen zu Abschnitt 3.3.3

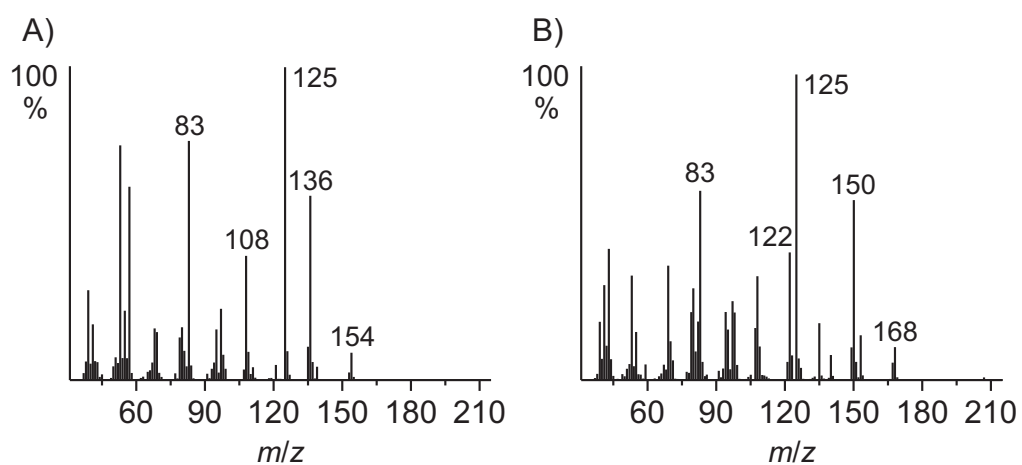


Abbildung 7.2: Massenspektren von A) Salinilacton D (**90**) und B) Salinilacton E (**91**).

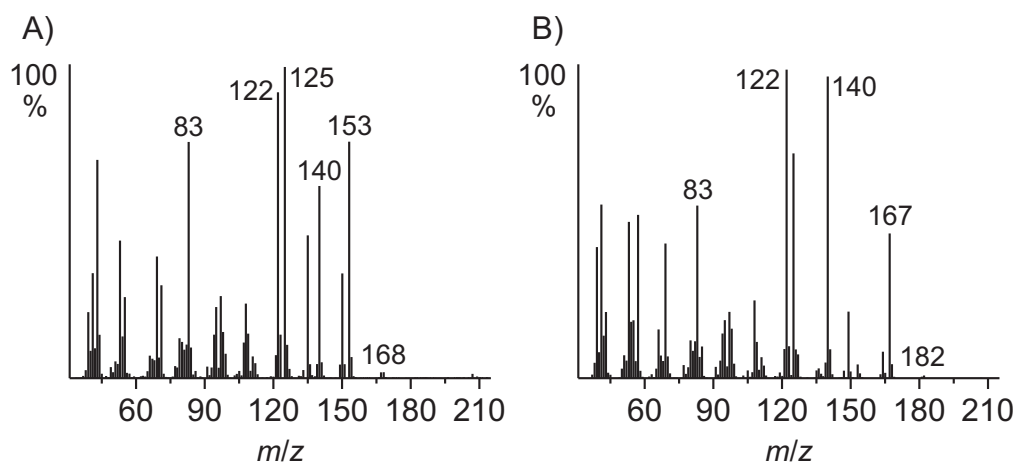


Abbildung 7.3: Massenspektren von A) Salinilacton F (**92**) und B) Salinilacton A (**93**).

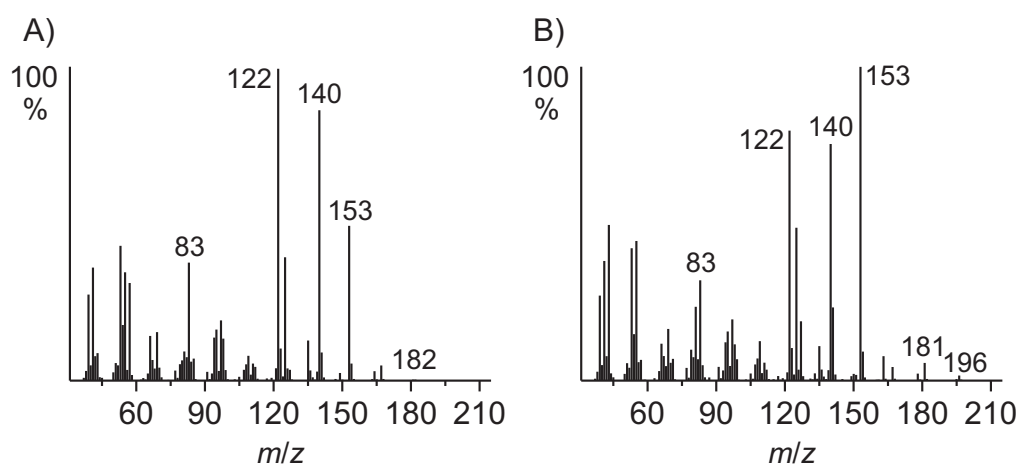


Abbildung 7.4: Massenspektren von A) Salinilacton B (**78**) und B) Salinilacton C (**94**).

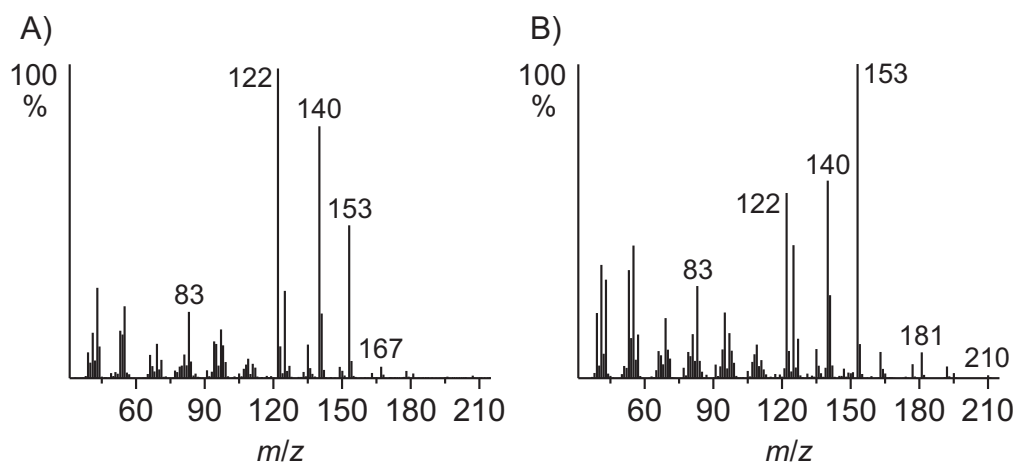


Abbildung 7.5: Massenspektren von A) Salinilacton G (**95**) und B) Salinilacton H (**96**).

### 7.0.3 Ergänzende Informationen zu Abschnitt 3.3.5

Tabelle 7.1: Temperaturprogramm der chiralen GC-Analyse der Salinilactone aus Abschnitt 3.3.5.

Temperaturgradient in °C/min	Zieltemperatur in °C	Haltezeit in min
-	50	2
15	85	120
5	220	0

### 7.0.4 Ergänzende Informationen zu Abschnitt 3.6.3

Tabelle 7.2: Temperaturprogramm der chiralen GC-Analyse der Nikotinsäureester aus Abschnitt 3.6.3.

Temperaturgradient in °C/min	Zieltemperatur in °C	Haltezeit in min
-	50	3
20	135	20
100	220	5

## Promotion

- seit 10/16      **Promotionsstudium Chemie**, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig
- Angestrebter Abschluss: Dr. rer. nat.
    - Arbeitstitel: *Infrarotspektroskopie von Naturstoffen*
  - Tätigkeiten: Spurenanalysen mit GC/MS & GC/IR, Strukturaufklärung von Naturstoffen, Organische Synthese, Anfertigung Computer-generierter Vergleichsspektren, Anfertigung von wissenschaftlichen Veröffentlichungen, Postern und Fachvorträgen
- 

## Berufserfahrung

- seit 10/16      **Wissenschaftlicher Mitarbeiter**, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig
- Betreuung von Studenten im Rahmen von Grundpraktika und Forschungspraktika
- 04/16 - 09/16      **Chemiker**; befristete Anstellung, Rainer Hartmann Gesellschaft für angewandte Biologie und Geologie mbH, Göttingen
- Durchführung von Routineanalysen im Bereich GC, Methodenoptimierung im Bereich GC, Zusammenstellung der Analysendaten, Erstellung von Laborberichten
- 

## Berufspraktische Erfahrungen

- 01/16 - 04/16      **Praktikum**, Rainer Hartmann Gesellschaft für angewandte Biologie und Geologie mbH, Göttingen
- Umwelt/Abfallanalytik mit GC/FID und GC/MS
- 04/13 - 08/13      **Studentische Hilfskraft**, Georg-August-Universität, Göttingen
- Übungsleitung zur Vorlesung *Experimentalchemie II: Organische Chemie*
- 09/08 - 06/09      **Zivildienst**, Caritas Kindertagesstätte St. Bernward, Braunschweig
- 

## Studium

- 10/12 - 09/15      **Masterstudium Chemie**, Georg-August-Universität, Göttingen
- Abschluss: Master of Science (1,2)
  - Titel der Abschlussarbeit: *Selen-katalysierte oxidative Zyklisierungsreaktionen von nicht aktivierten Alkenen*
  - Tätigkeiten: Synthese organischer Verbindungen, Laborarbeit, Umgang mit Chemikalien, Strukturaufklärung mittels NMR, FTIR und HPLC

10/09 - 09/12

**Bachelorstudium Chemie**, Georg-August-Universität, Göttingen

- Abschluss: Bachelor of Science (1,5)
- 

## Schulbildung

09/01 - 06/08

**Allgemeine Hochschulreife**, Braunschweig

- Abschluss: Abitur (2,2)
- 

## Wissenschaftliche Veröffentlichungen

### Wissenschaftliche Artikel

C. Schlawis, S. Schulz, *Nat. Prod. Rep.* **2020**, in press, doi: 10.1039/D0NP00013B.

S. Schulz, P. Biwer, T. Harig, D. Koteska, C. Schlawis, Chemical Ecology of Bacterial Volatiles in: *Comprehensive Natural Products Chemistry III*, J. Piel, W. Boland, 3. Auflage, Elsevier, Amsterdam, in press (**2020**).

C. Schlawis, T. Harig, S. Ehlers, D. G. Guillen-Matus, K. E. Creamer, P. R. Jensen, S. Schulz, *ChemBioChem* **2020**, 21, 1629-1632.

K. Arriola, S. Guarino, C. Schlawis, M. A. Arif, S. Colazza, E. Peri, S. Schulz, J. G. Millar, *Org. Lett.* **2020**, 22, 2972-2975.

C. Schlawis, S. Kern, Y. Kudo, J. Grunenberg, B. S. Moore, S. Schulz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 14921-14925; *Angew. Chem.* **2018**, 130, 15137-15141.

T. Harig, C. Schlawis, L. Ziesche, M. Pohlner, B. Engelen, S. Schulz, *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 3289-3295.

### Poster und Vorträge

C. Schlawis, T. Harig, S. Ehlers, D. G. Guillen-Matus, P. Jensen, S. Schulz: *Salinilactones D-H: Extending the Family of Salinilactones*, (Poster) Marine Microbiota, Oldenburg, Deutschland (**2019**).

C. Schlawis: *Highly Sensitive Solid Phase GC/IR Methods in Natural Product Identification*, (Vortrag) Gordon Research Seminar: Marine Natural Products, Ventura CA, USA (**2018**).

C. Schlawis, S. Schulz: *Highly Sensitive Solid Phase GC/IR Methods in Natural Product Identification*, (Poster) Gordon Research Seminar & Conference: Marine Natural Products, Ventura CA, USA (**2018**).

C. Schlawis, S. Schulz: *Combining GC/MS, GC/IR, Calculation of IR-Spectra, and Synthesis for the Identification of a New Natural Bicyclic Lactone Occurring in the ng Range*, (Poster) ESOC 2017, Köln, Deutschland (**2017**).